

Christiane Aichholzer

Good Manufacturing Practice in der pharmazeutischen Industrie

–

Ein Vergleich zwischen Europa und Amerika

eingereicht als

DIPLOMARBEIT

an der

HOCHSCHULE MITTWEIDA

UNIVERSITY OF APPLIED SCIENCES

WIRTSCHAFTSWISSENSCHAFTEN

Mittweida, 2012

Erstprüfer: Ulla Meister Prof., Dr. rer. pol.

Zweitprüfer: Holger Meister Prof., Dr. rer. pol.

Vorgelegte Arbeit wurde verteidigt am:

Bibliographische Beschreibung

Aichholzer, Christiane:

Good Manufacturing Practice in der pharmazeutischen Industrie – Ein Vergleich zwischen Europa und Amerika, 2012, 81 S.

Graz, Hochschule Mittweida, Bulme Graz – Gösting

Diplomarbeit, 2012

Referat

Ziel dieser Diplomarbeit ist einen Überblick der GMP Anforderungen an die pharmazeutische Industrie darzustellen. Dabei sollen die Richtlinien von Europa mit jenen aus Amerika verglichen werden.

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1 Übersicht der Standorte von Fresenius Kabi	8
Abbildung 2 Entwicklung der GMP	15
Abbildung 3 Definition von GMP-Abweichungen	65

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

GMP	Good Manufacturing Practice (Gute Herstellungspraxis)
cGMP	current Good Manufacturing Practice (aktuelle Gute Herstellungspraxis)
AG	Aktiengesellschaft
bzw.	beziehungsweise
CFR	Code of Federal Regulation
d.h.	das heißt
DIN	Deutsches Institut für Normung
EG	Europäische Gemeinschaft
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
FKA	Fresenius Kabi Austria
ggf.	gegebenenfalls
ICH	International Conference on Harmonisation
inkl.	inklusive
ISO	International Organization for Standardization
IV	Intravenös
SOP	Standard Operating Procedure (Arbeitsvorschrift)
U.S.	United States
USA	United States of America
usw.	und so weiter
z.B.	zum Beispiel

INHALTSVERZEICHNIS

ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	III
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	IV
1. Einleitung.....	7
1.1 Problemstellung.....	7
1.2 Vorgehensweise.....	7
1.3 Vorstellung des Unternehmens.....	8
1.3.1 Fresenius Kabi.....	8
1.3.2 Fresenius Kabi Austria.....	9
2. Was ist GMP?.....	10
2.1 Definition der GMP.....	10
2.2 Geschichte der GMP.....	14
2.3 Entwicklung der GMP.....	15
3. GMP in Europa und Amerika.....	16
3.1 Überblick EU-GMP und cGMP.....	16
3.2 EU-GMP.....	18
3.2.1 Kapitel 1: Qualitätsmanagement.....	18
3.2.2 Kapitel 2: Personal.....	21
3.2.3 Kapitel 3: Räumlichkeiten und Ausrüstung.....	23
3.2.4 Kapitel 4: Dokumentation.....	27
3.2.5 Kapitel 5: Produktion.....	29
3.2.6 Kapitel 6: Qualitätskontrolle.....	34
3.2.7 Kapitel 7: Herstellung und Prüfung im Lohnauftrag.....	36

3.2.8 Kapitel 8: Beanstandungen und Produktrückruf	38
3.2.9 Kapitel 9: Selbstinspektion	39
3.3 USA - cGMP	40
3.3.1 Teil A: Allgemeine Bestimmungen.....	40
3.3.2 Teil B: Organisation und Personal.....	40
3.3.3 Teil C: Gebäude und Anlagen	42
3.3.4 Teil D: Ausrüstung.....	44
3.3.5 Teil E: Kontrolle der Ausgangsstoffe, Arzneimittelbehälter und Verschlüsse.....	46
3.3.6 Teil F: Produktion und Prozesskontrollen	49
3.3.7 Teil G: Verpackungs- und Etikettierkontrollen	51
3.3.8 Teil H: Lagerung und Vertrieb	54
3.3.9 Teil I: Laborkontrollen	55
3.3.10 Teil J: Aufzeichnungen und Berichte	58
3.3.11 Teil K: Arzneimittelretouren und wiederverwertete Arzneimittel ..	61
4. Unterschiede zwischen Europa und Amerika	63
4.1 Allgemeine Unterschiede GMP und cGMP.....	63
4.2 Spezielle Unterschiede von GMP zu cGMP	66
5. GMP in der Praxis.....	70
5.1 GMP bei Fresenius Kabi Graz	70
6. Fazit.....	77
LITERATURVERZEICHNIS.....	LXXIX
Eidesstattliche Erklärung	LXXXI

1. Einleitung

1.1 Problemstellung

In der pharmazeutischen Industrie sind die GMP Regeln von enormer Bedeutung. Es gibt diese Richtlinien von den unterschiedlichsten Organisationen. Diese sind sich zwar sehr ähnlich und beeinflussen sich gegenseitig, dennoch unterscheiden sie sich in ihrer Interpretationsweise. Da die Menge an Richtlinien zu umfangreich wäre, steht der Fokus dieser Arbeit auf dem Basisdokument der EU-GMP Richtlinien für Europa und den cGMP Richtlinien für die USA.

Allgemein sind in den GMP und cGMP jene Richtlinien festgehalten, die nötig sind, um einen Standard in der Qualität der Herstellungsverfahren zu bestimmen und natürlich auch diese Qualität festzuhalten. Ziel der beiden ist es, dass die Verbraucher in ihrer Gesundheit nicht gefährdet werden.

1.2 Vorgehensweise

Diese Arbeit wird in vier Abschnitte eingeteilt und bezieht sich auf die Anforderungen der GMP Richtlinien für einen pharmazeutischen Betrieb.

Im ersten Abschnitt werden die grundlegenden Anforderungen der GMP-Richtlinien erklärt. Es wird dargelegt, warum GMP in der pharmazeutischen Industrie so wichtig ist.

Im zweiten Abschnitt werden die einzelnen Kapitel der GMP Richtlinien von Europa und Amerika genauer dargestellt.

Im dritten Abschnitt werden die grundlegenden Unterschiede zwischen den EU-GMP und cGMP Richtlinien erarbeitet.

Im vierten Abschnitt wird GMP in der Praxis am Beispiel Fresenius Kabi Graz erläutert. Hierzu soll die Umsetzung der GMP Regeln kurz beschrieben werden.

1.3 Vorstellung des Unternehmens

1.3.1 Fresenius Kabi

Fresenius Kabi¹ ist führend in der Infusionstherapie und der klinischen Ernährung in Europa, sowie den wichtigsten Lateinamerikanischen Ländern und der asiatisch pazifischen Region. Innerhalb der IV Generika zählt Fresenius Kabi auch zu den führenden Anbietern auf dem U.S. Markt.

Fresenius Kabi hat weltweit mehr als 22.500 Mitarbeiter und mehr als 60 Produktionsstätten.



Abbildung 1 Übersicht der Standorte von Fresenius Kabi

Quelle: in Anlehnung an <http://www.fresenius-kabi.com/4646.htm>

¹ Vgl. <http://www.fresenius-kabi.com/4646.htm>

Intravenös verabreichte Medikamente

Fresenius Kabi bietet eine Vielzahl an intravenös verabreichbaren Medikamenten in einem weiten Bereich von therapeutischen Kategorien: Onkologie, Anästhesie, Schmerztherapie, kritischen Erkrankungen, etc. Das Unternehmen stellt außerdem die notwendigen medizinischen Vorrichtungen für die Verabreichung dieser Produkte zur Verfügung.

Infusionstherapie

Für die Infusionstherapie bietet Fresenius Kabi Produkte als Flüssigkeits- und Blutersatzmittel. Außerdem inkludiert das Produktportfolio ein weites Feld an Infusionstechnologien, ebenso wie Einwegsysteme für die Zuleitung aller Arzneimittel, welche über die Venen injiziert werden.

Klinische Ernährung

Innerhalb der klinischen Ernährung ist Fresenius Kabi eines von wenigen Unternehmen weltweit, welches parenterale Ernährung (intravenöse Verabreichung) und enterale Ernährung (Verabreichung durch einen Schlauch über den Magen-Darm-Trakt) anbietet, ebenso wie Ernährungspumpen und Infusionseinwegsysteme.

1.3.2 Fresenius Kabi Austria

In Graz² ist man spezialisiert auf die Herstellung von sterilen Arzneimitteln mit höchsten Qualitätsanforderungen. Hierzu gehören intravenös verabreichte Arzneimittel wie Anästhetika, Analgetika, Antiinfektiva und Antibiotika, sowie sauerstoff-kontrollierte, aseptische oder endsterilisierte Herstellungsverfahren für wässrige Lösungen und Fettemulsionen. Durch eine Vielzahl von Containertypen und Größen wird eine große Flexibilität gewährleistet.

² Vgl. <http://fresenius-kabi.at/de/13053.htm>

2. Was ist GMP?

2.1 Definition der GMP

Unter GMP versteht man, dass Arzneimittel unter Berücksichtigung der Guten Herstellungspraxis erzeugt werden, um den Patienten die bestmögliche Qualität zur Verfügung zu stellen, da der Patient selbst keine Qualitätsmängel an den Medikamenten feststellen kann.

Es wurden also Richtlinien festgelegt, wie und unter welchen Bedingungen Arzneimittel entwickelt und hergestellt werden müssen, um die Hochwertigkeit und Qualität der Produkte und damit deren gleichbleibende Wirkung, sowie einen stetigen Verbesserungsprozess bei der Herstellung zu gewährleisten. Die Gesamtheit dieser Richtlinien wird als Gute Herstellungspraxis bezeichnet. Deren strikte Implementierung, Einhaltung und Befolgung spielt im arbeitstäglichen Ablauf der pharmazeutischen Industrie eine große Rolle.³

Ein Grundsatz von GMP besagt, dass Qualität nicht in ein Produkt hineingetestet werden kann, sondern während allen Schritten der Produktion aufgebaut werden muss.⁴ Daher ist es, bei der Produktion von Arzneimitteln, extrem wichtig schon in den Anfangsphasen der Produktion die Richtlinien genau einzuhalten, denn was am Anfang versäumt wurde, kann auch später nicht nachgeholt werden, da jeder einzelne Herstellungsschritt zur Qualität des Endproduktes beiträgt.

GMP ist selbst kein eigenständiges Qualitätssicherungssystem, sondern macht Vorgaben zur Umsetzung der Produktionsabläufe und der Kontrollen für die hergestellten Arzneimittel. GMP muss in ein bestehendes Qualitätsmanagementsystem miteinbezogen werden. Ein GMP-gerechtes Qualitätsmanagementsystem dient der Gewährleistung der Produktqualität und der Erfüllung der für die Vermarktung verbindlichen Anforderungen der Gesundheitsbehörden. In Österreich ist die verbindliche Einhaltung der Guten

³ Vgl. Fischer, D. / Breitenbach, J. (2010), S.150f

⁴ Vgl. Bamfield, P. (2006), S.124

Herstellungspraxis in der Arzneimittelbetriebsverordnung § 3⁵ niedergeschrieben. Jeder Hersteller, der die Herstellerlaubnis laut Arzneimittelgesetz § 63⁶ besitzt, ist auch verpflichtet diese einzuhalten. Dies wird nach der Erstzulassung auch in regelmäßigen Abständen von den Behörden überprüft.

Kernforderungen von GMP:⁷

- Personal, welches gut ausgebildet ist und mit den GMP Regeln vertraut ist
- Hohe Qualität der verwendeten Materialien, Anlagen und Gebäuden
- Ausschluss von Verwechslungen und Verunreinigungen während des Herstellungsprozesses
- Nachvollziehbare Herstdokumentation
- Arbeiten nach konkret definierten Arbeitsanweisungen
- Durchführung von regelmäßigen Kontrollen während und nach der Produktion

In der pharmazeutischen Industrie kann man dem Begriff GMP – Good Manufacturing Practice – in der heutigen Zeit kaum mehr entgehen.⁸ Dies gilt für Produzenten, als auch für Lieferanten und Dienstleister in diesem Bereich.

⁵ Vgl.

<http://www.jusline.at/3. Gute Herstellungspraxis Gute Vertriebspraxis und Import AMBO2009.html>

⁶ Vgl.

<http://www.jusline.at/index.php?cpid=ba688068a8c8a95352ed951ddb88783e&lawid=221&paid=63&mvpa=106>

⁷ Vgl. Fischer, D. / Breitenbach, J. (2010), S.151f

⁸ Vgl. Gengenbach, R. (2008), S.7

GMP ist allerdings auch ein sehr umstrittenes Thema. In den Neunziger Jahren wurde GMP sehr eng mit den ohnehin schon sehr strengen DIN ISO 9000 Qualitätsnormen in Verbindung gebracht. In der Presse wurde GMP als „Geschäftemacherei“ und überzogene Forderungen dargestellt.⁹

Gerade für Hersteller von Wirkstoffen oder Produzenten von Hilfsstoffen stellt sich die Frage, ob GMP Regeln ab dem ersten Schritt einzuhalten sind oder nicht. Es ist für die Betriebe oft schwierig, die Kosten und den zusätzlichen Aufwand, welche mit GMP einhergehen, zu tragen.

Die Probleme lassen sich im Wesentlichen auf 3 Punkte beschränken:¹⁰

1. Während in der Fertigarzneimittelproduktion keine Diskussionen herrschen, da der Gesetzgeber für alle Phasen des Prozesses GMP vorgeschrieben hat, gilt dies nicht für Hersteller von Wirkstoffen oder Hilfsstoffen. Bei diesen hängt es zumeist davon ab in welcher Verfahrens- oder Entwicklungsstufe sich das Produkt befindet. Auch das vorgesehene Exportland kann hierbei eine Rolle spielen, da nicht überall dieselben Richtlinien gelten.
2. Die GMP Regelwerke inklusive aller Richtlinien, ergänzender Leitfäden und Empfehlungen sind mittlerweile in nahezu unüberschaubarer Vielzahl vorhanden, sodass es für den einzelnen kaum möglich ist alle diese Regelwerke im Detail zu kennen. Außerdem werden von den Behörden jedes Jahr neue Entwürfe herausgebracht, welche die schon bestehenden GMP Regeln um weitere Interpretationen ergänzen. → GMP wächst kontinuierlich.
3. Da jedes Produkt sehr unterschiedlich sein kann, vor allem hinsichtlich seiner Verfahren und zu erfüllenden Bedingungen, ist es nahezu unmöglich alle Regulatorien im Detail einzuhalten. Daher bleiben GMP Regeln meist sehr allgemein in ihren Vorgaben und lassen Spielraum zur Interpretation. Dies ist zum einen Teil ein Vorteil, da die notwendige Flexibilität zur Durchführung verschiedenster Prozesse erhalten bleibt, allerdings ist es für

⁹ Vgl. Gengenbach, R. (2008), S.7

¹⁰ Vgl. Gengenbach, R. (2008), S.8-9

denjenigen, der nach konkreten Vorgaben sucht, als Nachteil zu sehen. Meist bleiben Fragen offen, wie z.B. „Wo beginnt GMP?“ „Wie verbindlich ist GMP?“ und „Wie soll man die Anforderungen konkret umsetzen?“

Daher ist es immens wichtig die Anforderung und Bedeutung von GMP richtig zu erfassen und eine Lösung zu finden, welche einerseits nicht zu viel aber andererseits auch nicht zu wenig für die Umsetzung tut.

In frühen Entwicklungsphasen eines Arzneimittels ist es meist noch nicht erforderlich exakt nach GMP zu arbeiten. Je näher das Produkt aber an seine Zulassung kommt, desto wichtiger wird GMP und die Einhaltung der Regeln ist verpflichtend für die Produktion wie auch die durchzuführenden Laborkontrollen.

Die Regeln sind allerdings immer sofort verpflichtend sobald das entstandene Produkt zur Anwendung an Mensch oder Tier vorgesehen ist.¹¹ In diesem Fall spielt auch der Maßstab der Produktion keine Rolle. So kann auch im Labormaßstab schon GMP gefordert sein. Die GMP Regularien fordern daher, auf Grund der häufigen Veränderungen in den Produktspezifikationen und Herstellvorgaben vor allem in der Arzneimittelentwicklung, ein höchst effektives Qualitätssicherungssystem, um Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit zu gewährleisten.¹²

¹¹ Vgl. Gengenbach, R. (2008), S.14

¹² Vgl. Schneppe, T. / Müller, R. (2003), S.56

2.2 Geschichte der GMP

1962 bildeten die Kefauver-Harris Drug Amendments die rechtliche Grundlage für die weltweit ersten gesetzlich geforderten GMP Regeln in den USA. Allerdings gab es noch keine konkreten Guidelines mit Umsetzungsempfehlungen.

Die World Health Organisation (WHO) veröffentlichte im Jahr 1968 die ersten GMP Guidelines als Empfehlung für die „sachgerechte Herstellungspraxis“.¹³ Diese waren aber rechtlich noch ohne Bedeutung, denn es bestand keine gesetzliche Pflicht, die GMP Vorgaben bei der Herstellung von Arzneimitteln umzusetzen.

Im Jahre 1978 wurde der FDA cGMP Guide im Federal Register publiziert. Damit hatte die FDA die weltweit ersten gesetzlich verankerten GMP Regularien geschaffen. Diese ermöglichten eine Überwachung der Herstellungsprozesse der Pharmaunternehmen durch eine Kontrollbehörde.¹⁴

In Deutschland wurde im Jahr 1978 das Arzneimittelgesetz (AMG) veröffentlicht, es gab darin jedoch keine konkreten GMP Vorgaben. Das AMG war eine direkte Folge des Contergan-Skandals. (Dieses Beruhigungsmittel konnte, in der Schwangerschaft eingenommen, Schäden an der Wachstumsentwicklung der Föten hervorrufen. Dabei wurde es ursprünglich im Hinblick auf die Nebenwirkungen als besonders sicher eingestuft und sogar als Mittel gegen Schwangerschaftsübelkeit empfohlen.)

Erst 1985 ist die Pharma Betriebsverordnung erschienen. Darin waren erstmals für Deutschland konkrete GMP Vorgaben enthalten, diese bildeten die Grundlage für die GMP-Überwachung durch Inspektionen der zuständigen Behörden. Es dauerte weitere 4 Jahre, bis dann im Jahre 1989 der für Europa verbindliche EG GMP Leitfaden erschienen ist. Dieser besagt, dass GMP ein

¹³ Vgl. Hochheimer, N. (2002), S.76

¹⁴ Vgl. http://www.concept-heidelberg.de/chd_gmpregularien.html

Teil der Qualitätssicherung ist, der gewährleisten soll, dass Produkte, um der vorgesehenen Verwendung zu entsprechen, gleichbleibend nach Qualitätsstandards produziert und geprüft werden müssen.

2.3 Entwicklung der GMP

Die folgende Darstellung zeigt wichtige Meilensteine bei der Etablierung der GMP Anforderungen weltweit:



Abbildung 2 Entwicklung der GMP

Quelle: in Anlehnung an http://www.concept-Heidelberg.de/elements/GMP_Entwicklung

3. GMP in Europa und Amerika

3.1 Überblick EU-GMP und cGMP

Unterteilung EU-GMP:¹⁵

- Kapitel 1: Qualitätsmanagement
- Kapitel 2: Personal
- Kapitel 3: Räumlichkeiten und Ausrüstung
- Kapitel 4: Dokumentation
- Kapitel 5: Produktion
- Kapitel 6: Qualitätskontrolle
- Kapitel 7: Herstellung und Prüfung im Lohnauftrag
- Kapitel 8: Beanstandung und Produktrückruf
- Kapitel 9: Selbstinspektion

¹⁵ Vgl. Auterhoff, G. (2007), S.47ff

Unterteilung der cGMP:¹⁶

- Teil A: Allgemeine Bestimmungen
- Teil B: Organisation und Personal
- Teil C: Gebäude und Anlagen
- Teil D: Ausrüstung
- Teil E: Kontrolle der Ausgangsstoffe, Arzneimittelbehälter und Verschlüsse
- Teil F: Produktion und Verpackung
- Teil G: Verpackungs- und Etikettierungskontrolle
- Teil H: Lagerung und Vertrieb
- Teil I: Laborkontrollen
- Teil J: Aufzeichnungen und Berichte
- Teil K: Arzneimittelretouren und wiederverwendete Arzneimittel

In den folgenden Kapiteln wird auf die einzelnen Kapitel bzw. Teile genauer eingegangen.

¹⁶ Vgl. 21 CFR 210/211 (2001), S.19ff

3.2 EU-GMP

3.2.1 Kapitel 1: Qualitätsmanagement

Grundsätze ¹⁷

Hat ein Unternehmen die Herstellerlaubnis für Arzneimittel so muss es dafür Sorge tragen, dass die Eignung dieser für den jeweiligen Gebrauch sichergestellt ist, sie den im Rahmen der Zulassung spezifizierten Anforderungen entsprechen, sowie eine Patientengefährdung wegen nicht entsprechender Sicherheit, Qualität oder Wirksamkeit ausgeschlossen werden kann.

Um dieses vorgegebene Qualitätsziel zu erreichen, ist in erster Linie die Geschäftsführung des Unternehmens verantwortlich. Die Zusammenarbeit der einzelnen Abteilungen aller Ebenen des Unternehmens, sowie deren Einsatz sind allerdings unabdingbar um die Sicherstellung der Qualität zu erreichen.

Für diesen Zweck braucht ein Unternehmen ein gut implementiertes System der Qualitätssicherung, welches die Gute Herstellungspraxis und damit die Qualitätskontrolle inkludiert.

Eine vollständige Dokumentation dieses Systems, sowie die Überwachung von dessen Funktionstüchtigkeit sind unerlässlich.

Die Konzepte der Qualitätssicherung und der Guten Herstellungspraxis sind eng miteinander verbunden. Im Folgenden soll deren Verknüpfung beschrieben werden, um deren Bedeutung für die Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln zu untermauern.

¹⁷ Vgl. Auterhoff, G. (2007), S.47

Qualitätssicherung¹⁸

Die Qualitätssicherung stellt die Gesamtheit aller Maßnahmen dar, welche die Qualität des Arzneimittels beeinflussen können. Sie erstreckt sich über die einzelnen Vorgänge, sowie über das Zusammenspiel der einzelnen Bereiche. Sie umfasst die Gute Herstellungspraxis, aber auch weitere Faktoren, welche über diesen Leitfaden hinausgehen. Ein geeignetes Qualitätssicherungssystem für die Herstellung von Arzneimitteln sollte daher folgendes sicherstellen:

- Arzneimittel müssen nach den Richtlinien der Guten Herstellungspraxis, sowie der Guten Laborpraxis hergestellt und entwickelt werden.
- Herstellungsverfahren und Kontrollverfahren müssen genau spezifiziert werden.
- Die Verantwortung muss auf den einzelnen Ebenen genau deklariert werden.
- Für die zum Einsatz kommenden Ausgangsstoffe müssen genaue Vereinbarungen bezüglich ihrer Herstellung und Lieferung getroffen sein.
- Es müssen Validierungen und Inprozesskontrollen durchgeführt werden.
- Das Fertigprodukt muss ordnungsgemäß hergestellt und geprüft werden.
- Eine sachkundige Person muss vor dem Verkauf die Freigabe der entsprechenden Charge geben, wodurch sichergestellt wird, dass alle Anforderungen während der Produktion und Kontrolle denen der Zulassung entsprechen.
- Es müssen Vorkehrungen getroffen werden, dass dem Arzneimittel während seiner Lagerung und Handhabung die Qualität innerhalb der Haltbarkeitsdauer erhalten bleibt.
- Es muss ein System zur Selbstüberprüfung geschaffen werden, um die Wirksamkeit und Eignung des Qualitätssicherungssystems regelmäßig zu überprüfen.

¹⁸ Vgl. Auterhoff, G. (2007), S.47f

Gute Herstellungspraxis für Arzneimittel (GMP)¹⁹

GMP kann als Teil der Qualitätssicherung gesehen werden, welcher dafür sorgt, dass Produkte in gleichbleibender Qualität hergestellt und geprüft werden und den Zulassungsunterlagen, sowie den Spezifikationen entsprechen.

Die Herstellungsvorgänge sind klar definiert und sind nachweislich für die Herstellung von Produkten in der geforderten Qualität geeignet. Die kritischen Prozessschritte werden validiert, sowie auch grundlegende Änderungen in der Herstellung.

Erforderliche Voraussetzungen für GMP:

- Geschultes und angemessen qualifiziertes Personal zur Ausführung der erforderlichen Tätigkeiten
- Geeignete Räumlichkeiten
- Geeignete Versorgungseinrichtungen und Ausrüstung
- Korrekte Materialien, Behältnisse und Etiketten
- Genehmigte Verfahrensanweisungen und Beschreibungen der auszuführenden Tätigkeiten. Diese sind schriftlich eindeutig festzuhalten und sollen eindeutig für die speziellen Anlagen vorhanden sein.
- Geeignete Lagerung und Transport
- Um eine ordnungsgemäße Herstellung sicherzustellen, werden Protokolle während dieser erstellt und die Verfahrensschritte und Anweisungen Schritt für Schritt visitiert. Dadurch wird festgehalten, dass jeder dieser Schritte sachgemäß durchgeführt wurde. Alle Abweichungen, die während des Prozesses auftreten, werden aufgezeichnet und untersucht.
- Alle Protokolle müssen in zugänglicher und nachvollziehbarer Form aufbewahrt werden.
- Es muss ein System geben, mit dem es möglich ist die hergestellte Charge vom Verkauf zurückzuziehen.

¹⁹ Vgl. Auterhoff, G. (2007), S.48f

- Sollten Beanstandungen an den Produkten auftreten, werden diese genau untersucht, geeignete Maßnahmen definiert und Vorkehrungen getroffen, um einen Wiederauftritt des Fehlers auszuschließen.

3.2.2 Kapitel 2: Personal

Grundsätze ²⁰

Das Personal ist ein wesentlicher Bestandteil für den Aufbau und die Erhaltung eines Qualitätssicherungssystems für die Herstellung von Arzneimitteln. Es muss in ausreichender Zahl und der erforderlichen Qualifikation zur Verfügung stehen. Qualitätsrisiken müssen ausgeschlossen werden, d.h. die Verantwortungsbereiche dürfen einen gewissen Umfang nicht überschreiten. Die Mitarbeiter müssen mit den Anforderungen der Guten Herstellungspraxis vertraut sein und fortlaufend Schulungen unterzogen werden.

Durch ein Organisationsschema werden die Aufgaben einer Stellung zugeteilt und für jeden Arbeitsplatz werden Beschreibungen von diesem schriftlich festgehalten. Um der Verantwortung des jeweiligen Bereiches gerecht zu werden, müssen die Mitarbeiter die entsprechenden Vollmachten besitzen. Es dürfen keine Lücken oder Überlappungen der Zuständigkeiten auftreten.

Schulung ²¹

Der Hersteller ist verpflichtet sämtliches Personal, welches die Produktqualität beeinflussen könnte, regelmäßig zu schulen. Hierbei handelt es sich nicht ausschließlich um das Produktionspersonal und die Mitarbeiter in den Kontrolllaboratorien, sondern auch um das Wartungs- und Reinigungspersonal. Neben der Schulung in der Guten Herstellungspraxis wird außerdem darauf Wert gelegt, dass die Mitarbeiter Schulungen für ihren speziellen Bereich bekommen. Die Schulungen werden periodisch wiederholt und die Ergebnisse aufbewahrt.

²⁰ Vgl. Good Practice Guide (2011), S.101

²¹ Vgl. Good Practice Guide (2011), S.104f

Für Besuche oder ungeschultes Personal gilt, dass immer eine Beaufsichtigung stattfindet und dass auf die grundlegenden Hygienemaßnahmen, sowie die erforderliche Schutzkleidung in den einzelnen Bereichen hingewiesen wird.

Personalhygiene ²²

Für die unterschiedlichen Erfordernisse im Betrieb werden genaue Hygieneprogramme erstellt. Diese enthalten das hygienische Verhalten, Vorschriften zur Gesundheit, sowie die entsprechenden Bekleidungs-vorschriften. Eine Einhaltung dieser Vorschriften ist für jede Person, die für die Durchführung qualitätsrelevanter Schritte zur Herstellung und/oder Kontrolle zuständig ist, unumgänglich.

Die Meldung des Gesundheitszustandes der Mitarbeiter, welche auf die Produktqualität Einfluss nehmen können, muss durch entsprechende Anweisungen sichergestellt werden.

Es müssen Vorkehrungen getroffen werden, dass kein Mitarbeiter mit einer ansteckenden Krankheit oder offenen Wunden an unbedeckten Körperstellen am Herstellungsprozess beteiligt ist.

Eine angepasste Schutzkleidung ist für jede Person Pflicht, welche die entsprechenden Herstellungsbereiche betritt.

Es ist verboten in den Produktions- und Lagerbereichen zu Essen, zu Trinken oder zu Rauchen. Weiters ist es auch nicht erlaubt die Utensilien hierfür in diesen Bereichen zu lagern, um eine Beeinträchtigung des Produktes von vorn herein auszuschließen.

Außerdem muss eine direkte Berührung zwischen dem Menschen oder Ausrüstungsteilen und dem Produkt vermieden werden.

Es muss sichergestellt werden, dass sowohl aus persönlicher Hygiene, als auch als Schutz für das Produkt die Handwaschgelegenheiten benutzt werden.

²² Vgl. Good Practice Guide (2011), S.105f

3.2.3 Kapitel 3: Räumlichkeiten und Ausrüstung

Um Effekte auszuschließen, welche die Qualität eines Produktes beeinflussen, müssen die Räumlichkeiten und die Ausrüstung so konzipiert werden, dass sie für die notwendigen Arbeitsgänge praktikabel sind. Es sollte darauf geachtet werden, dass das Risiko von Fehlern auf ein Minimum beschränkt werden kann, sowie Wartungen und gründliche Reinigungen möglich sind.

Um die Produktqualität nicht nachteilig zu beeinflussen, werden verschiedene Maßnahmen getroffen. Hierzu zählen:

- Die Lage des Raumes → Eine Umgebungsbedingte Kontamination ist zu vermeiden
- Instandhaltung → Schriftlich festgelegte Verfahren zur Reinigung und Wartung sollen dafür sorgen, dass die Qualität während dieser Tätigkeiten nicht beeinflusst wird.
- Äußere Einflüsse, wie Licht, Temperatur, Luftfeuchtigkeit und Belüftung → Die Einstellungen sind so zu wählen, dass sie keinen Einfluss auf die Qualität haben.
- Schädlingsbekämpfung → Es muss ein größtmöglicher Schutz schon gegen das Eindringen getroffen werden. Außerdem soll dies an festgelegten Stellen regelmäßig überprüft werden.
- Unbefugte Personen → Es ist notwendig Vorkehrungen gegen das Betreten unbefugter Personen von Räumlichkeiten, in denen Produktionsschritte oder Kontrollanalysen durchgeführt werden, zu treffen. Außerdem sollten diese Bereiche auch nie als Durchgangsbereiche genutzt werden.

Produktionsbereiche²³

Um das Risiko durch Kreuzkontamination schon früh zu minimieren, müssen vor allem bei der Herstellung von sensibilisierenden Stoffen die Räumlichkeiten der Produktion von anderen Produktionen strikt getrennt sein. Für spezielle Arzneimittel, wie z.B. Antibiotika, Hormone oder Zytostatika gilt, dass deren Produktion nicht in denselben Einrichtungen erfolgen soll. Ausnahmen können gestattet werden, wenn genügend Vorsichtsmaßnahmen getroffen wurden, sowie die notwendigen Schritte ordnungsgemäß validiert wurden.

Die Anordnung der Produktionsbereiche ist sehr wichtig. So sollen Schritte logisch aufeinander angeordnet sein, um die Arbeitsgänge zu erleichtern und die jeweils geforderten Reinraumklassen einzuhalten.

Es sollen ausreichend Arbeits- und Lagerflächen zur Verfügung stehen, um eine Bereitstellung der geforderten Materialien und Ausrüstung zu gewährleisten. Dies dient vor allem auch dazu, nur die erforderlichen Mittel für die gegenwärtige Produktion griffbereit zu haben, um Verwechslungen zu vermeiden.

Die direkte Umgebung, in der Zwischenprodukte, Ausgangsstoffe oder primäres Verpackungsmaterial gelagert werden, muss auf ihren Innenflächen glatt und leicht zu reinigen sein. Es ist wichtig eine Kontamination durch Partikel zu vermeiden.

Alle im Raum befindlichen Anlagenteile, Beleuchtungsmittel, aber auch Abflüsse sollten so ausgelegt sein, dass nie schwer zu reinigende Stellen auftauchen. Für Wartungsarbeiten ist es sinnvoll, wenn vor allem Versorgungsanlagen so ausgelegt sind, dass sie außerhalb der Produktionsräume die notwendige Zugänglichkeit aufweisen.

Die Einwaage der erforderlichen Rohstoffe sollte immer in getrennten Räumlichkeiten erfolgen, um eine Kontamination durch eventuell auftretende Staubbildung zu vermeiden.

²³ Vgl. Auterhoff, G. (2007), S.56f

Bei der Verpackung ist darauf zu achten, dass Verwechslungen ausgeschlossen werden.

Es ist für eine ausreichend gute Beleuchtung zu sorgen. Dies gilt vor allem für die Bereiche in denen visuelle Kontrollen am Produkt vorgenommen werden müssen.

Lagerbereiche ²⁴

Es ist wichtig, dass die vorhandenen Lagerräume über eine entsprechende Größe verfügen, um eine Trennung zwischen Ausgangsstoffen, Bulkware oder Fertigprodukten zu erlauben. Weiters müssen freigegebene Fertigprodukte von in Quarantäne befindlichen Produkten sichtbar getrennt sein. Lagerräume müssen sauber und trocken sein, sowie einem definierten Temperatur- und Luftfeuchtigkeitsbereich entsprechen. In den Versandbereichen muss die Ware vor der Witterung geschützt werden. Außerdem sollte genug Platz vorhanden sein, um möglicherweise verschmutzte Gebinde vor der Einlagerung säubern zu können.

Qualitätskontrollbereiche ²⁵

Kontrolllaborbereiche sollen von den Produktionsräumen getrennt werden. Dies gilt vor allem für die mikrobiologische Kontrolle.

Die Kontrolllaboratorien sollen über die geeignete Größe verfügen, um ausreichenden Platz für die Aufbewahrung von Proben zu schaffen und um Kreuzkontaminationen sowie Verwechslungen zu vermeiden. Um spezielle empfindliche Geräte zu schützen, kann es notwendig sein eigene Bereiche für diese einzurichten, um zum Beispiel Erschütterungen zu vermeiden.

²⁴ Vgl. Auterhoff, G. (2007), S.57f

²⁵ Vgl. Auterhoff, G. (2007), S.58

Nebenbereiche²⁶

Aufenthaltsräume müssen von anderen Bereichen getrennt sein. Die Anordnung der Umkleiden und Toiletten soll so gewählt werden, dass sie für jeden gut erreichbar sind. Sie müssen für die jeweilige Anzahl der Mitarbeiter ausgelegt sein. Eine direkte Verbindung von Toiletten zu Produktionsräumen ist zu vermeiden. Sollten Werkzeuge oder Einzelteile im Produktionsbereich gelagert werden müssen, sind diese in geeigneten Schränken zu lagern.

Ausrüstung²⁷

Die Ausrüstung, welche für den vorgesehenen Zweck benötigt wird, sollte auch so konstruiert sein, dass sie für diesen geeignet ist. Notwendige Reparaturen und Wartungen, die an den Anlagenteilen nötig sind, sollen so durchgeführt werden können, dass sie die Produktqualität nicht beeinträchtigen. Sie sollten so ausgelegt und/oder angeordnet sein, dass eine gründliche Reinigung gewährleistet werden kann. Diese Reinigung hat nach vorgegebenen Verfahren zu erfolgen. Die für die Reinigung verwendeten Materialien sollen so gewählt sein, dass sie nicht selbst zur Verunreinigung des Produktes beitragen. Die Ausrüstung, welche direkt mit den Produkten in Berührung kommt, muss von seiner Beschaffenheit her so gewählt sein, dass sie die Produktqualität nicht negativ beeinflusst. Alle zur Verwendung kommenden Ausrüstungsteile werden vor ihrem Gebrauch nach festgelegten Verfahren gereinigt und sterilisiert oder desinfiziert. Fest installierte Anlagenteile müssen immer mit dem jeweiligen Inhalt beschriftet werden. Schadhafte Ausrüstung muss deutlich gekennzeichnet werden oder am besten aus dem jeweiligen Bereich entfernt werden. Die Messinstrumente, die bei der Herstellung und Kontrolle eingesetzt werden, müssen in der geforderten Genauigkeit zur Verfügung stehen. Sie müssen mit geeigneten Methoden kalibriert werden und die Dokumentation darüber aufbewahrt werden.

²⁶ Vgl. Auterhoff, G. (2007), S.58f

²⁷ Vgl. Auterhoff, G. (2007), S.59

3.2.4 Kapitel 4: Dokumentation

Durch eine lückenlose Dokumentation kann der Werdegang einer Charge verfolgt werden. Sie stellt einen großen Teil des Qualitätssicherungssystems dar. Unterlagen sollen sorgfältig erstellt, kontrolliert und verteilt werden. Nur befugte Personen sollen die Dokumente genehmigen und datieren. Werden Änderungen an bestehenden Dokumenten vorgenommen, sind diese Korrekturen zu datieren und die ursprüngliche Information soll noch lesbar bleiben.

Zu den erforderlichen Unterlagen zählen:²⁸

- Spezifikationen

Diese beschreiben die Anforderungen, welche an ein Produkt gestellt werden. Sie dienen als Grundlage zur Bewertung der Qualität.

Spezifikationen werden für Ausgangsstoffe, für Zwischenprodukte sowie Fertigprodukte erstellt. Jede Art der Spezifikation hat ihre speziellen Anforderungen, welche erfüllt werden müssen.

- Herstellungsvorschriften und Verarbeitungsanweisungen

Sie legen alle Verarbeitungsvorgänge, sowie die zu verwendenden Ausgangsmaterialien fest.

In Herstellungsvorschriften werden Name, Chargengröße, Verweise auf geltende Spezifikationen, Auflistungen der einzusetzenden Materialien inkl. Menge, sowie Angaben zur erwartenden Ausbeute angeführt.

Bei Verarbeitungsanweisungen werden z.B. die Methoden zur Vorbereitung von Anlagen genau beschrieben. Weiters geben Verfahrensanweisungen auch eine detaillierte Auflistung der einzelnen Schritte der Verarbeitung (wie z.B. Temperatur, Reihenfolge der Materialzugabe, usw.). Außerdem werden noch Grenzen für Inprozesskontrollen, sowie alle notwendigen Vorsichtsmaßnahmen in diese Dokumente aufgenommen.

²⁸ Vgl. Good Practice Guide (2011), S.118ff

- Verpackungsanweisungen

Diese enthalten eine genaue Auflistung der Materialien, welche für die Verpackung einer Charge erforderlich sind. Sie enthalten auch Angaben über die zu erwartende Menge. Es wird in diesen Anweisungen auch genau vorgegeben an welcher Stelle Chargennummer und Haltbarkeitsdatum angeführt werden müssen. Werden am Ende noch Proben gezogen, muss auch dieser Vorgang beschrieben werden.

- Protokolle der Chargenfertigung

Das Protokoll der Chargenfertigung wird auf Basis der Herstellungsvorschrift und der Verfahrensanweisungen erstellt. Es dient dazu den Werdegang der produzierten Charge nach zu verfolgen. Die Protokolle sind lesbar und mit nicht zu entfernender Tinte zu schreiben. Jedes relevante Vorkommnis ist zu dokumentieren. Bei wichtigen Schritten, wie z.B. der Einwaage wird auch eine 4-Augen-Kontrolle durchgeführt.

- Verfahrensbeschreibungen und Protokolle

Für jeden Schritt, wie z.B. Wareneingang, Probenahme oder Prüfung gibt es detaillierte Beschreibungen wie der einzelne Vorgang durchzuführen ist. Weiters sollte auch ein Protokoll vorhanden sein, welches während der jeweiligen Tätigkeit ausgefüllt wird.

Für jedes Gerät sollte ein Logbuch geführt werden, in dem alle wichtigen Informationen (Validierungen, Kalibrierungen, Wartungen, usw.) festgehalten werden.

3.2.5 Kapitel 5: Produktion

Die Vorgänge der Produktion von Arzneimitteln müssen nach klar definierten Anweisungen erfolgen. Um die entsprechenden Produkte in der geforderten Qualität herzustellen, müssen die Grundsätze der Guten Herstellungspraxis befolgt werden und mit den Zulassungsunterlagen, sowie mit der erteilten Herstellerlaubnis übereinstimmen.

Es werden Verfahren für den Umgang mit den Materialien und Produkten, dem Wareneingang, der Quarantäne, der Probenahme, der Lagerung und Kennzeichnung, der Bereitstellung, der Verarbeitung, der Verpackung und dem Vertrieb festgelegt. Auch die entsprechende Protokollierung wird vorgegeben. Alle Arbeitsschritte sollen von sachkundigen Personen durchgeführt und überwacht werden.

Verhütung von Kreuzkontamination bei der Produktion ²⁹

Kreuzkontamination kann durch die unkontrollierte Freisetzung anderer Produkte, bzw. anderer Ausgangsmaterialien durch z.B. Staubbildung, Aerosole, Dämpfe oder Organismen resultieren. Durch technische und organisatorische Maßnahmen ist dies unbedingt zu vermeiden. Die Herstellung der unterschiedlichen Produkte sollte daher in Räumlichkeiten stattfinden, welche durch geeignete Schleusen und Absaugungen von anderen Produktionsbereichen getrennt sind.

Weiters ist darauf zu achten, dass die Kleidung als Kreuzkontaminationsquelle ausgeschlossen werden kann. Dies geschieht einfach dadurch, dass die Kleidung beim Eintritt in den jeweiligen Produktionsbereich gewechselt wird.

Der Einsatz geschlossener Systeme und eine validierte Reinigung dieser tragen auch direkt zur Vermeidung von Kreuzkontaminationen bei.

Durch eine regelmäßige Überprüfung dieser Systeme wird die Wirksamkeit sichergestellt.

²⁹ Vgl. Good Practice Guide (2011), S.127f

Validierung³⁰

Validierungen dienen zur Stärkung der Guten Herstellungspraxis. Die Ergebnisse werden protokolliert. Bei der Einführung einer neuen Herstellungsmethode wird die Eignung des Prozesses im Hinblick auf das gewünschte Resultat hin geprüft. Diese Prüfung wird wiederholt, um zu beweisen, dass immer die erforderliche Qualität gewährleistet werden kann. Werden grundlegende Schritte in einem Herstellungsverfahren geändert, Materialien ersetzt oder neue Ausrüstungsteile verwendet, muss eine erneute Validierung des Prozesses stattfinden. Außerdem sollte in periodischen Abständen das System revalidiert werden, um eine Sicherstellung zu erreichen, dass das Verfahren auch weiterhin die gewünschten Ergebnisse liefert.

Ausgangsstoffe³¹

Bei der Beziehung von Ausgangsstoffen sollten über den Lieferanten genaue Kenntnisse vorliegen. Ausgangsstoffe sollten optimalerweise direkt vom Hersteller bezogen werden. Mit diesem können die geforderten Spezifikationen im Vorfeld diskutiert werden. Bei der anschließenden Lieferung der Ware wird kontrolliert, ob die Verpackung unversehrt ist, der Verschluss ungeöffnet ist und das Etikett des Lieferanten mit dem Lieferschein übereinstimmt.

Bei einer Lieferung die mehrere Chargen enthält, wird jede Charge beprobt, analysiert und freigegeben. Diese sind nach der Probenahme genau zu kennzeichnen. Nur freigegebene Ausgangsstoffe dürfen für die Produktion eingesetzt werden.

³⁰ Vgl. Good Practice Guide (2011), S.128

³¹ Vgl. Good Practice Guide (2011), S.128f

Verarbeitungsvorgänge

Bei allen Verarbeitungsvorgängen ist auf die sogenannte "Line clearance" zu achten, d.h. dass der jeweilige Arbeitsbereich frei von Materialien ist, welche für den gegenwärtigen Arbeitsschritt nicht benötigt werden. Dabei handelt es sich beispielsweise um andere Produkte, sowie deren Rückstände, andere Ausgangsstoffe oder auch Unterlagen von vorangegangenen Arbeiten.

Inprozess- und Umgebungskontrollen werden protokolliert, sowie auch eventuell resultierende Abweichungen der Ausbeute.

Verpackungsmaterial ³²

Das primäre Verpackungsmaterial ist gleich bedeutend wie die Ausgangsstoffe. Es ist darauf zu achten, dass nur jene Materialien zum Einsatz kommen, welche auch für die jeweilige Produktion vorgesehen sind. Daher ist eine gute Dokumentation bei der Ausgabe sehr wichtig, um Verwechslungen zu vermeiden. Besonders kritisch ist das bei bedruckten Packmitteln zu sehen, sowie auch bei Etiketten.

³² Vgl. Good Practice Guide (2011), S.130f

Verpackungsvorgänge³³

Unterschiedliche Produkte sollten nie in unmittelbarer Nähe zueinander verpackt werden, um Verwechslungen und Untermischungen zu vermeiden. Auch bei Verpackungsvorgängen ist vor dem Start sicherzustellen, dass eine sogenannte "Line clearance" eingehalten wird, d.h. es werden alle Materialien und Dokumente von vorangegangenen Verpackungsvorgängen aus dem Arbeitsplatz entfernt. Die jeweils zu verpackende Charge sollte an dem jeweiligen Arbeitsplatz bzw. der Verpackungslinie ausgehängt sein. Alle erforderlichen einzusetzenden Materialien sollten mit den Anweisungen verglichen werden, z.B. auf benötigte Menge und Identität. Um eine Untermischung während der Etikettierung zu vermeiden sollten vorzugsweise Etiketten auf Rollen verwendet werden. Lose Etiketten stellen immer ein größeres Risiko dar.

Gedruckte oder geprägte Informationen, welche auf Verpackungsmaterialien angebracht werden, sollten lichteht, abriebfest und eindeutig lesbar sein.

Sollte es zu einer größeren Diskrepanz zwischen fertig verpacktem Produkt und der zu erwarteten Menge auf Grund der Menge an zuvor dokumentierter Bulkware kommen, ist dies vor der Freigabe der Charge genau zu untersuchen und die Gründe zu dokumentieren.

Verpackungsmaterial, auf welchem die Chargennummer des Produktes schon aufgedruckt ist, ist nach Beendigung des Verpackungsschrittes zu vernichten. Verpackungsmaterial ohne Aufdruck der Chargennummer kann kontrolliert dem Lager erneut zugeführt werden.

³³ Vgl. Good Practice Guide (2011), S.131ff

Fertigprodukte³⁴

Fertigprodukte sind bis zu ihrer Freigabe unter Quarantäne zu lagern, um den vorzeitigen Verkauf auszuschließen. Nach der Freigabe werden die Produkte als verfügbarer Bestand gelagert und es kann jederzeit darauf zugegriffen werden.

Zurückgewiesene, wiederverwertete und zurückgegebene Materialien³⁵

Zurückgewiesene Produkte und Materialien müssen genau gekennzeichnet und extra gelagert werden. Befugtes Personal gibt die weitere Vorgehensweise vor, entweder wird das Material dem Lieferanten zurückgegeben, es wird vernichtet oder es kann entsprechend seinem Verwendungszweck umgewandelt werden. Dies ist nur erlaubt, wenn die Qualität des Endproduktes in keiner Weise beeinträchtigt wird. Es kann notwendig sein das Endprodukt speziell zu prüfen.

Zurückgegebene Verkaufschargen können nur nach eingehender Prüfung erneut in den Verkauf gelangen und nur dann, wenn diese eindeutig den Anforderungen entsprechen. Weiters ist in diesem Fall auch auf die Lagerungsbedingungen zu achten, welchen das Produkt während der Auslieferung und des Rücktransportes ausgesetzt war. Sollten Zweifel bestehen, ist das Produkt zu vernichten.

³⁴ Vgl. Good Practice Guide (2011), S.133

³⁵ Vgl. Good Practice Guide (2011), S.133f

3.2.6 Kapitel 6: Qualitätskontrolle

Die Qualitätskontrolle stellt sicher, dass alle Punkte betreffend der geforderten Qualität erfüllt sind, bevor Stoffe zum Einsatz kommen, bzw. Produkte ausgeliefert werden. Die Qualitätskontrolle ist an allen Entscheidungen beteiligt, welche die Produktqualität betreffen. Wichtig für das ordnungsgemäße Arbeiten ist die Unabhängigkeit zur Produktion.³⁶

Die Qualitätskontrolle wird als Teil der Guten Herstellungspraxis beschrieben, in dem Spezifikationen, Prüfungen und Probenahmen, sowie Dokumentations- und Freigabeverfahren enthalten sind. Für die Qualitätskontrolle gilt gleiches wie für die Herstellung bei folgenden Punkten:

- Geeignete Räumlichkeiten
- Geschultes Personal
- Validierte Prüfmethoden
- Aufbewahrung der Protokolle
- Umgang mit Abweichungen

Weiters muss sichergestellt werden, dass eine Charge erst nach ordnungsgemäßer Prüfung die Freigabe durch eine sachkundige Person erhält. Für etwaige Nachuntersuchungen müssen immer Rückstellmuster einer Charge aufbewahrt werden.

Gute Kontrolllabor-Praxis³⁷

Die Gute Kontrolllaborpraxis ist ein Überbegriff in der Qualitätskontrolle und beschreibt die Anforderungen, welche an Räumlichkeiten der Qualitätskontrollbereiche zu stellen sind, sowie die Anforderungen, die an Personal und Ausrüstung gestellt werden, um die entsprechenden Aufgaben zu erfüllen.

³⁶ Vgl. Auterhoff, G. (2007), S.74

³⁷ Vgl. Auterhoff, G. (2007), S.74f

Prüfung³⁸

Analytische Methoden sollten validiert sein. Alle in den Zulassungsunterlagen beschriebenen Prüfungen sollten in Übereinstimmung mit den genehmigten Methoden durchgeführt werden.

Die erhaltenen Ergebnisse sollten protokolliert und daraufhin kontrolliert werden, ob sie miteinander in Einklang stehen. Alle Berechnungen sollten kritisch überprüft werden.

Alle Inprozesskontrollen, auch jene die im Produktionsbereich vom dortigen Personal durchgeführt werden, sollten nach Methoden erfolgen, die von der Qualitätskontrolle genehmigt sind. Auf die Qualität von Laborreagenzien, Volumenmessgeräten, volumetrischen Lösungen, Referenzstandards und Kulturmedien sollte besonders geachtet werden. Ihre Zubereitung sollte nach schriftlich festgelegten Verfahren erfolgen.

Laborreagenzien, die für einen längeren Gebrauch vorgesehen sind, sollten mit dem Datum ihrer Zubereitung und der Unterschrift der Person versehen sein, die sie hergestellt hat. Das Verfalldatum von instabilen Reagenzien und von Kulturmedien, sowie besondere Aufbewahrungsbedingungen sollten auf dem Etikett angegeben werden. Außerdem sollten bei volumetrischen Lösungen das Datum der letzten Einstellung und der jeweils gültige Faktor vermerkt sein. Falls nötig, sollte das Eingangsdatum von jeder für die Prüfungen verwendeten Substanz (z.B. Reagenzien und Referenzstandards) auf dem Behältnis vermerkt werden. Anweisungen für den Gebrauch und die Aufbewahrung sollten befolgt werden. In bestimmten Fällen können eine Identitätsprüfung und/oder eine andere Prüfung der Reagenzien nach Erhalt oder vor Gebrauch nötig sein.

³⁸ Vgl. Auterhoff, G. (2007), S.76f

Fortlaufendes Stabilitätsprogramm³⁹

Für jedes Arzneimittel ist es wichtig seine Stabilität über die angegebene Haltbarkeitsdauer nachzuweisen. Hierzu wird ein fortlaufendes Stabilitätsprogramm nach einem schriftlich festgelegten Plan durchgeführt.

Das Stabilitätsprogramm sollte folgende Punkte beinhalten:

- Anzahl der Chargen, Chargengröße und Stärke
- Chemische, physikalische und mikrobiologische Prüfverfahren
- Spezifikationen
- Prüfintervalle
- Lagerbedingungen (ICH – Bedingungen)

Wichtig ist, dass die Prüffrequenz und die Anzahl der getesteten Chargen eine ausreichende Datenmenge liefern und so Trendanalysen ermöglichen.

3.2.7 Kapitel 7: Herstellung und Prüfung im Lohnauftrag

Für die Arbeit im Lohnauftrag sollte ein Vertrag verfasst werden, welcher alle Vereinbarungen hinsichtlich der Herstellung, Prüfung und technischen Hilfsmittel umfasst. Um Missverständnisse zu vermeiden ist es wichtig, die Arbeit genau zu definieren. Alle notwendigen Änderungen sollen mit der Zulassung des betreffenden Produktes in Einklang stehen.

Der Auftraggeber⁴⁰

Der Auftraggeber entscheidet über die Eignung des Auftragnehmers, ob dieser den erforderlichen Arbeiten hinreichend entspricht, um diese erfolgreich durchzuführen. Er ist auch dafür verantwortlich, dass durch den Vertrag die Grundsätze von GMP eingehalten werden.

³⁹ Vgl. Auterhoff, G. (2007), S.77f

⁴⁰ Vgl. Auterhoff, G. (2007), S.79f

Der Auftraggeber muss dem Auftragnehmer alle notwendigen Informationen zukommen lassen, damit dieser die Arbeiten korrekt ausführen kann. Dies gilt auch für alle zulassungsrelevanten und rechtlichen Informationen. Durch den Auftraggeber muss außerdem sichergestellt werden, dass der Auftragnehmer über das Produkt und dessen Eigenschaften ausreichend informiert wird, um das Risiko für seine Räumlichkeiten, Apparaturen und sein Personal abschätzen zu können. Wenn der Auftraggeber die Materialien zur Verfügung stellt, ist dieser auch dafür verantwortlich, dass diese den geforderten Spezifikationen entsprechen und diese ordnungsgemäß von einer sachkundigen Person freigegeben wurden.

Der Auftragnehmer⁴¹

Der Auftragnehmer ist dafür verantwortlich die entsprechende Ausrüstung und sachkundiges Personal für die vom Auftraggeber übernommenen Arbeiten zur Verfügung zu stellen. Das Unternehmen, welches eine Auftragsherstellung übernimmt, muss auch die erforderliche Herstellungserlaubnis besitzen.

Der Auftragnehmer soll sicherstellen, dass die gelieferten Materialien für den vorgesehenen Gebrauch geeignet sind. Vertraglich übertragene Arbeit soll nur durch Genehmigung des Auftraggebers an Dritte weitervermittelt werden. Dabei soll durch den Auftragnehmer auch sichergestellt werden, dass alle Informationen auch weiterhin dem Auftraggeber so zur Verfügung stehen, wie im direkten Verhältnis von Auftragnehmer zu Auftraggeber. Alles was die Qualität des Produktes ungünstig beeinflussen könnte, egal ob Herstellung oder Prüfung im Lohnauftrag, ist vom Auftragnehmer zu unterlassen.

⁴¹ Vgl. Auterhoff, G. (2007), S.80

Der Vertrag⁴²

Es ist wichtig, dass der Vertrag folgende Punkte beinhaltet:

- Verantwortlichkeit der Herstellung
- Verantwortlichkeit der Qualitätskontrolle
- Wer für den Materialeinkauf zuständig ist, sowie die Prüfung und Freigabe dieser Materialien
- Wie sichergestellt wird, dass die sachkundige Person, welche die Chargen freigibt auch feststellen kann, ob die Herstellung und Prüfung den geforderten Spezifikationen der Zulassung entspricht

Weiters sollte es dem Auftraggeber immer möglich sein die Räumlichkeiten des Auftragnehmers zu besichtigen. Der Auftragnehmer muss außerdem immer damit rechnen, dass eine Inspektion der zuständigen Behörde bei ihm durchgeführt werden könnte.

3.2.8 Kapitel 8: Beanstandungen und Produktrückruf

Beanstandungen⁴³

Bei Beanstandungen müssen systematische Verfahren angewandt werden, die sicherstellen, dass das fehlerhafte Produkt schnell vom Markt zurückgezogen werden kann. Es muss nach schriftlich festgehaltenen Verfahren vorgegangen werden und alles sorgfältig geprüft werden.

Es sollte eine Person bestimmt werden, die in diesen Fällen die weitere Vorgehensweise bestimmt. Ist diese nicht identisch mit der sachkundigen Person, ist diese immer auch extra zu verständigen. Auch die Leitung der Qualitätskontrolle sollte immer in das Prüfungsprozedere miteinbezogen werden.

⁴² Vgl. Auterhoff, G. (2007), S.80

⁴³ Vgl. Good Practice Guide (2011), S.146f

Rückrufe ⁴⁴

Auch für die Durchführung von Rückrufen sollte eine verantwortliche Person bestimmt werden, die alle erforderlichen Maßnahmen umsetzt. Sie sollte unabhängig vom Marketing und Vertrieb sein und mit einem Team ausgestattet sein, welches die schnelle Koordination in dringenden Fällen durchführt. Es sollen Vorschriften zur Verfügung stehen, um auf die Organisation eines Rückrufes immer vorbereitet zu sein. Alle notwendigen Maßnahmen müssen jederzeit und so schnell wie möglich durchgeführt werden können.

Alle zuständigen Behörden der Länder in denen das Produkt vertrieben wird, sind unverzüglich zu informieren, wenn ein erwiesener oder vermuteter Mangel vorliegt.

Die zurückgerufenen Produkte sind getrennt zu lagern, bis über ihren Verbleib entschieden wurde.

Über den gesamten Ablauf einer Rückrufaktion wird ein Bericht erstellt, welcher vor allem auch eine Bilanzierung der ausgelieferten Produkte und der schließlich zurückbekommenen Ware enthält.

3.2.9 Kapitel 9: Selbstinspektion

Es sollen Selbstinspektionen durchgeführt werden, um die Anwendung und Beachtung der Vorschriften der Guten Herstellungspraxis zu überprüfen und eventuelle Korrekturmaßnahmen ergreifen zu können. Hierzu sollen in regelmäßigen Abständen die einzelnen Bereiche des Unternehmens einer Prüfung durch entweder hausinterne Personen oder externe Sachverständige unterzogen werden. Das Protokoll des jeweiligen Audits, inklusive Beobachtungen und gegebenenfalls Vorschläge zur Verbesserung werden aufbewahrt und die Umsetzung eventuell ergriffener Maßnahmen überwacht.⁴⁵

⁴⁴ Vgl. Good Practice Guide (2011), S.147f

⁴⁵ Vgl. Auterhoff, G. (2007), S.83

3.3 USA - cGMP

3.3.1 Teil A: Allgemeine Bestimmungen

Der Artikel CFR 211⁴⁶ enthält die geltenden Mindestanforderungen zur Herstellung von Arzneimitteln, welche zur Anwendung am Menschen oder Tier vorgesehen sind.

3.3.2 Teil B: Organisation und Personal

Verantwortlichkeiten der Qualitätskontrolle ⁴⁷

Folgende Befugnisse und Verantwortlichkeiten sollten von der Qualitätskontrollereinheit wahrgenommen werden:

- Freigabe und Sperrung von Ausgangsmaterialien
- Berechtigung zur Prüfung der Produktionsprotokolle
- Freigabe und Sperrung von Arzneimitteln (auch im Lohnauftrag)

Diese Verantwortlichkeiten müssen schriftlich vorliegen. Sie umfassen außerdem die Freigabe oder Zurückweisung wichtiger Dokumente, z.B. Spezifikationen, die die Anforderungen zur Qualität des Arzneimittels beinhalten.

Außerdem muss die Qualitätskontrollereinheit über die entsprechenden Räumlichkeiten und Ausrüstung verfügen, um ihre Untersuchungen ordnungsgemäß durchführen zu können.

⁴⁶ Vgl. Good Practice Guide (2011), S.42

⁴⁷ Vgl. 21 CFR 210/211 (2001), S.33

Personalqualifikation⁴⁸

Um die übertragenen Aufgaben zu erfüllen, sollte jede Person über die entsprechende Ausbildung, Schulung und Erfahrung verfügen. Bei der Schulung ist auf die spezifische Tätigkeit des Mitarbeiters und auf die aktuelle Gute Herstellungspraxis wert zu legen. Die Schulungen sollen in ausreichender Häufigkeit wiederholt werden.

Dieses qualifizierte Personal soll in ausreichender Anzahl zur Verfügung stehen.

Verantwortlichkeit des Personals⁴⁹

Jeder Mitarbeiter ist dafür verantwortlich immer angemessene, saubere Kleidung zu tragen, inklusive erforderlicher Schutzkleidung, um das Produkt vor Verunreinigungen zu schützen.

Jeder soll gute Hygiene- und Gesundheitsverhaltensweisen anwenden.

Jede Person ist dazu verpflichtet Krankheiten und offene Wunden unverzüglich dem Vorgesetzten zu melden. Um eine Gefährdung der Qualität des Produktes auszuschließen soll dieser Mitarbeiter keinen direkten Kontakt zu den Ausgangsstoffen und Arzneimitteln haben.

Spezielle Bereiche sollten nur von befugtem Personal betreten werden, hierzu sollen vom Aufsichtspersonal Genehmigungen erteilt werden.

⁴⁸ Vgl. 21 CFR 210/211 (2001), S.35

⁴⁹ Vgl. 21 CFR 210/211 (2001), S.35f

Berater⁵⁰

Berater sollen über die entsprechende Qualifikation verfügen, um in der Sache, für die sie angefordert wurden, ihre Beratungstätigkeit entsprechend durchführen zu können. Unterlagen über die Art der Dienstleistung sowie Name, Adresse und Qualifikation des Beraters sollen aufbewahrt werden.

3.3.3 Teil C: Gebäude und Anlagen

Anlagen-, Entwurfs- und Konstruktionsmerkmale⁵¹

Um einen ordnungsgemäßen Betrieb, sowie Instandhaltungen und Wartungen optimal zu ermöglichen, müssen alle Gebäude die erforderliche Größe, Konstruktion und Lage aufweisen.

Die jeweils erforderliche Ausrüstung soll in den Gebäuden so platziert werden, dass Verwechslungen ausgeschlossen und Verunreinigungen verhindert werden können. Auch der Materialfluss soll so gestaltet werden, dass Verunreinigungen vermieden werden, daher sollte jeder Arbeitsvorgang auch in einem separaten Bereich stattfinden.

Folgende Bereiche sollten vorhanden sein:

- Wareneingangsbereich
- Trennung der Lagerbereiche von freigegebenen und zurückgewiesenen Stoffen
- Trennung der Lagerbereiche zwischen freigegebenen und in Quarantäne befindlichen Arzneimitteln
- Herstellungsprozesse sollen abgetrennt von der Verpackung und Etikettierung sein
- Kontrolllaboratorien

⁵⁰ Vgl. 21 CFR 210/211 (2001), S.37f

⁵¹ Vgl. Good Practice Guide (2011), S.45f

Belüftung, Luftfiltration, Lufterwärmung und -kühlung⁵²

Wenn es für die Produktion von Arzneimitteln notwendig ist, müssen Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Luftdruck, Mikroorganismen und Partikel regelmäßig kontrolliert werden, um eine "saubere" Umgebung zu schaffen.

Für die Zuluft in die Produktionsbereiche werden, wenn nötig, spezielle Vor- und Partikelfilter eingesetzt. Zum Beispiel bei der Verarbeitung von hochaktiven Substanzen gilt, dass die Luftführung in diesen Bereichen vollständig von der restlichen Produktion getrennt ist.

Rohrleitungen⁵³

Wasserleitungen müssen mit entsprechendem Überdruck ausgestattet sein, um eine Verunreinigung zu vermeiden. Das Wasser muss den Anforderungen entsprechen, ansonsten ist es nicht erlaubt.

Abflüsse müssen so konstruiert sein, dass ein Rückfluss verhindert wird.

Abwasser und Abfall⁵⁴

Abwasser und Abfall sollen sicher entsorgt werden, dass die Umwelt nicht beeinträchtigt wird.

Waschgelegenheiten und Toiletten⁵⁵

Diese sollen so zur Verfügung gestellt werden, dass sie leicht erreichbar sind. Die Räume sollen sauber sein und über entsprechende Ausrüstung, wie Warm- und Kaltwasser, Reinigungsmittel und Einwegtücher verfügen.

⁵² Vgl. Good Practice Guide (2011), S.46f

⁵³ Vgl. Good Practice Guide (2011), S.47

⁵⁴ Vgl. Good Practice Guide (2011), S.47

⁵⁵ Vgl. Good Practice Guide (2011), S.47

Betriebshygiene⁵⁶

Alle Gebäude müssen in einem sauberen und hygienischen Zustand gehalten werden. Die Räumlichkeiten müssen vor Schädlingsbefall geschützt werden und die Abfälle ordnungsgemäß entsorgt werden.

Die Verantwortlichkeiten sollen genau festgelegt werden und es soll genaue Pläne zur Erhaltung der Betriebshygiene geben, welche die Durchführung und die eingesetzten Materialien (Reinigungs- und Desinfektionsmittel) bei der Reinigung beinhalten.

Die Einhaltung der Betriebshygienevorschriften gilt sowohl für ständige Mitarbeiter, als auch für Dienstleister und temporäre Arbeitnehmer.

3.3.4 Teil D: Ausrüstung

Ausrüstungsplanung, -größe und Platzierung⁵⁷

Die Ausrüstung muss für den jeweiligen Gebrauch die richtige Größe und Konstruktion aufweisen, um die Bedienung, sowie die Reinigung und Instandhaltung gut zu ermöglichen.

Konstruktion der Ausrüstung⁵⁸

Die Oberflächen der Ausrüstung sollen so konstruiert sein, dass keine Reaktionen jeglicher Art auftreten, die die Produktqualität negativ beeinflussen können.

Betriebsstoffe, wie Öle oder Kühlmittel dürfen nicht mit dem Produkt oder dem Packmittel in Berührung kommen und dadurch die Qualität negativ beeinflussen.

⁵⁶ Vgl. Good Practice Guide (2011), S.47f

⁵⁷ Vgl. 21 CFR 210/211 (2001), S.53

⁵⁸ Vgl. 21 CFR 210/211 (2001), S.53

Reinigung und Instandhaltung der Ausrüstung⁵⁹

Die Ausrüstung muss in vorgegebenen Abständen gereinigt und, wenn es für die Produktion des Arzneimittels erforderlich ist, auch sterilisiert werden. Für die Reinigung, Sterilisation und Instandhaltung sollen schriftliche Anweisungen zur Verfügung stehen, die genau eingehalten werden und folgendes beinhalten sollen:

- Verantwortlichkeiten
- Pläne
- Verwendete Methoden und Materialien
- Entfernung von vorhergegangenen Beschriftungen
- Kontrolle der Sauberkeit vor der Verwendung

Die Aufzeichnungen über die erfolgreichen Reinigungen sind aufzubewahren.

Automatische, mechanische und elektronische Ausrüstung⁶⁰

Kommt solch eine Ausrüstung zum Einsatz, so soll sichergestellt werden, dass diese erwartungsgemäß arbeitet. Dies geschieht durch regelmäßige Kalibrierung, Inspektion und Überprüfung, welche schriftlich aufzubewahren sind.

Nur autorisierten Personen soll die Möglichkeit gegeben werden, dass sie Änderungen an den Systemen vornehmen können. Es sind auch immer Sicherungsdateien aufzubewahren. Kommt eine automatisierte Ausrüstung zum Einsatz so entfällt die Überprüfung durch eine zweite Person, wenn schon die Erste die Arbeit des Systems überprüft hat.

⁵⁹ Vgl. 21 CFR 210/211 (2001), S.55f

⁶⁰ Vgl. 21 CFR 210/211 (2001), S.57f

Filter ⁶¹

Filter, die bei der Produktion eingesetzt werden, dürfen keine Fasern an die Produkte abgeben. Sollte so ein spezieller Filter aber notwendig sein, darf dieser nur als Vorfilter eingesetzt werden, wenn im Anschluss eine 0,2µm Filtration durchgeführt wird. Filter, welche Asbest beinhalten sind verboten.

3.3.5 Teil E: Kontrolle der Ausgangsstoffe, Arzneimittelbehälter und Verschlüsse

Für den Wareneingang, inkl. Prüfung sollen detaillierte schriftliche Anweisungen vorliegen. Die Lagerung und Handhabung soll stets so erfolgen, dass eine Verunreinigung verhindert wird. Außerdem sollen die Verpackungen keinen direkten Kontakt mit dem Boden haben und ausreichend Abstand untereinander aufweisen, um Inspektionen und Reinigungen zu ermöglichen.

Jedes gelieferte Material und jede Charge sollte einen Code erhalten über den die Weiterverwendung in den Dokumenten festgehalten wird. Weiters sollte der Status des jeweiligen Materials gut sichtbar sein:

- Frei
- Gesperrt
- Quarantäne

Wareneingang und Lagerung von ungeprüften Ausgangsstoffen, Arzneimittelbehältern und Verschlüssen ⁶²

Alle Anlieferungen sollen bei Wareneingang einer Prüfung auf ausreichende Etikettierung bezüglich des Inhaltes, auf Beschädigungen und/oder auf intakte Versiegelung unterzogen werden. Bis die Ausgangsstoffe geprüft und für den Einsatz freigegeben wurden, sollen diese unter Quarantäne gelagert werden.

⁶¹ Vgl. 21 CFR 210/211 (2001), S.59

⁶² Vgl. Good Practice Guide (2011), S.52

Prüfung und Freigabe bzw. Sperrung von Ausgangsstoffen, Arzneimittelbehältern und Verschlüssen⁶³

Ohne Bemusterung darf keine Charge für die Produktion verwendet werden.

Daher werden von jeder Charge ausreichende Muster zur Prüfung entnommen.

Die Probenziehung soll nach folgenden Richtlinien erfolgen:

- Ein Einbringen von Verunreinigungen ist zu vermeiden, Vorsicht beim Öffnen und Wiederverschließen von Gebinden
- Werden Muster an verschiedenen Stellen einer Charge gezogen, so sollen diese bei der Prüfung auch nicht vermischt werden
- Die Behälter sind mit Name des Inhaltes, Chargennummer, Datum der Probenahme und Unterschrift zu kennzeichnen
- Der bemusterte Behälter wird markiert

Die Proben sollen wie folgt untersucht werden:

- Mindestens ein Test auf Identität sollte durchgeführt werden
- Tests hinsichtlich in den Spezifikationen vorgegebenen Anforderungen: entweder werden die Parameter selbst überprüft oder ein vom Hersteller mitgeliefertes Zertifikat wird akzeptiert, wenn die Identität geprüft wird. Dies gilt für Rohstoffe (Identität), wie auch für Packmittel (Visuelle Identifikation)
- Mikrobiologische Prüfungen des Ausgangsmaterials sollen angewandt werden, wenn das Material für den bestimmten Verwendungszweck keine mikrobielle Kontamination aufweisen soll
- Spezielle Prüfungen können notwendig sein, wenn ein Material auf Kontamination anfällig ist

Jede nicht den Spezifikationen entsprechende Charge soll zurückgewiesen werden.

⁶³ Vgl. Good Practice Guide (2011), S.53f

Verwendung von freigegebenen Ausgangsstoffen, Arzneimittelbehältern und Verschlüssen⁶⁴

Nach dem Prinzip "first in – first out" sollen die Lagerbestände zuerst zum Einsatz kommen die zuerst freigegeben wurden. Zeitlich begrenzte Abweichungen sind zulässig.

Wiederholung der Prüfung freigegebener Ausgangsstoffe, Arzneimittelbehälter und Verschlüsse⁶⁵

Nach langer Lagerzeit oder Exposition gegenüber Hitze oder Luft sollten Ausgangsstoffe erneut vor ihrem Einsatz geprüft werden, um eine Beeinträchtigung der Qualität auszuschließen.

Zurückgewiesene Ausgangsstoffe, Arzneimittelbehälter und Verschlüsse⁶⁶

Durch ein angemessenes Qualitätskontrollsystem soll verhindert werden, dass zurückgewiesene Materialien zum Einsatz kommen. Diese müssen ausreichend gekennzeichnet werden.

Arzneimittelbehälter und Verschlüsse⁶⁷

Für Packmittel gilt:

- Sie sollen keine Reaktion mit dem Arzneimittel hervorrufen.
- Sie sollen das Arzneimittel gegen äußere Einflüsse schützen.
- Je nach Art des Arzneimittels kann eine Reinigung, Sterilisation oder Entpyrogenisierung notwendig sein. (validierte Verfahren)

⁶⁴ Vgl. Good Practice Guide (2011), S.55

⁶⁵ Vgl. Good Practice Guide (2011), S.55

⁶⁶ Vgl. Good Practice Guide (2011), S.55

⁶⁷ Vgl. Good Practice Guide (2011), S.55f

3.3.6 Teil F: Produktion und Prozesskontrollen

Schriftliche Anweisungen; Abweichungen⁶⁸

Für Produktions- und Prozesskontrollen sollen von der jeweiligen Organisationseinheit schriftliche Anweisungen erstellt, geprüft und genehmigt werden und anschließend auch von der Qualitätskontrolle geprüft und genehmigt werden.

Die Anweisungen sollen während der unterschiedlichen Prozesse befolgt und direkt dokumentiert werden. Eventuelle Abweichungen sind zu begründen.

Einsatz von Ausgangsstoffen⁶⁹

Für den Umgang mit Ausgangsstoffen sollen schriftliche Produktions- und Kontrollanweisungen zur Verfügung stehen. Diese sollen beinhalten, dass die Charge mit der Absicht, nicht weniger als 100% des deklarierten oder festgelegten Wirkstoffgehalts zu erbringen, formuliert wird. Weiters muss bei der Umfüllung aus dem Originalgebinde in ein anderes Gefäß auch dieses in ausreichendem Maße (Name, Code, Gewicht, Einsatzbestimmung, etc.) beschriftet werden. Alle Einwaagevorgänge sollen durch eine zweite Person überprüft werden. Die Prüfung sollte beinhalten, dass eine Freigabe des Rohstoffes stattgefunden hat, die Menge der Anweisung entspricht und eine ordnungsgemäße Identifizierung stattgefunden hat.

Bei der Zugabe der Ausgangsstoffe soll dies von einer zweiten Person bestätigt werden, oder im Falle des Einsatzes eines automatisierten Systems zumindest von einer Person überprüft werden.

⁶⁸ Vgl. Good Practice Guide (2011), S.56

⁶⁹ Vgl. Good Practice Guide (2011), S.56f

Ausbeuteberechnung⁷⁰

Die tatsächlichen Ausbeuten sollen nach der Verarbeitung mit den theoretischen Ausbeuten verglichen werden. Diese Berechnung unterliegt dem 4-Augen-Prinzip, wenn sie nicht durch ein automatisiertes System durchgeführt wird.

Ausrüstungskennzeichnung⁷¹

Die benötigte Ausrüstung ist hinsichtlich ihres Inhalts während der Produktion zu kennzeichnen. Die verwendete Ausrüstung ist außerdem in den Herstellungsprotokollen zu vermerken.

Bemusterung und Prüfung von Zwischenprodukten und Arzneimitteln⁷²

Durch schriftliche Anweisungen werden Inprozesskontrollen festgelegt, die während der Herstellung durchzuführen sind. Dies dient dazu, die Produktion zu überwachen und gegebenenfalls zu steuern. Die Kontrollanweisungen sollten z.B. die Prüfung auf Klarheit bei Lösungen, Prüfung des pH-Wertes und Gesamtkeimzahl beinhalten.

Die Spezifikationen der Inprozesskontrollen sollen mit den Spezifikationen des fertigen Arzneimittels zusammenhängen. Für Zwischenprodukte gilt, dass diese z.B. am Anfang oder Ende von wichtigen Schritten während des Produktionsprozesses durchgeführt werden sollen.

Zeitbegrenzung bei der Herstellung⁷³

Falls es erforderlich sein sollte, um die Qualität des Arzneimittels zu gewährleisten, sollen für die einzelnen Prozessschritte Maximalzeiten

⁷⁰ Vgl. Good Practice Guide (2011), S.57

⁷¹ Vgl. Good Practice Guide (2011), S.58

⁷² Vgl. Good Practice Guide (2011), S.58f

⁷³ Vgl. Good Practice Guide (2011), S.59

festgelegt werden. Abweichungen von diesen Vorgaben müssen begründet werden und dürfen die Qualität nicht negativ beeinflussen.

Kontrolle auf mikrobiologische Kontamination ⁷⁴

Arzneimittel dürfen nie in unzulässiger Menge verkeimt sein. Dazu müssen Kontrollen durchgeführt werden. Auch eine Validierung von aseptischen Prozessen, sowie der Sterilisationsverfahren soll durchgeführt werden.

3.3.7 Teil G: Verpackungs- und Etikettierkontrollen

Materialprüfung und Gebrauchskriterien ⁷⁵

Die Handhabung des Verpackungs- und Etikettiermaterials soll ausreichend beschrieben werden. Dies soll z.B. den Eingang, die repräsentative Bemusterung und Kontrolle mit einschließen.

Auch diese Materialien müssen den Spezifikationen entsprechen und sollen auch nur nach Freigabe zum Einsatz kommen.

Etiketten sollen gesondert gelagert werden und der Zugang nur durch autorisiertes Personal möglich sein. Alte, bzw. nicht mehr aktuelle Etiketten sollen vernichtet werden.

Gruppendruck von Etiketten zur Verwendung an verschiedenen Arzneimitteln oder verschiedenen Stärken ist verboten, außer die Etiketten unterscheiden sich ausreichend in Größe, Form und Farbe.

⁷⁴ Vgl. Good Practice Guide (2011), S.59

⁷⁵ Vgl. 21 CFR 210/211 (2001), S.87f

Etikettenausgabe ⁷⁶

Es soll eine strenge Kontrolle über die ausgegebenen Etiketten erfolgen. Die Etiketten sollen vor der Verwendung mit den Anforderungen in der Herstellungsvorschrift verglichen werden. Größere Abweichungen zwischen ausgegebener Menge an Etiketten und Arzneimittelmenge sollen entsprechend dokumentiert werden. → Bilanzierung

Wenn eine 100% Kontrolle auf korrekte Etikettierung erfolgt, kann auf eine Etikettenbilanzierung verzichtet werden. Überschüssige Etiketten sollen vernichtet werden oder wenn sie aufbewahrt werden so gelagert werden, dass es zu keinen Vermischungen kommt.

Verpackungs- und Etikettierungsarbeiten ⁷⁷

Durch räumliche Trennung zwischen Arbeiten an unterschiedlichen Arzneimitteln sollen Untermischungen vermieden werden. Vor jedem Arbeitsbeginn mit einem neuen Arzneimittel soll eine Prüfung durchgeführt werden, die sicherstellt, dass alle Materialien von vorhergegangenen Arbeiten entfernt wurden ("Line clearance"). Chargen die zwischengelagert wurden, sollen vor der Etikettierung ausreichend identifiziert (Behälter, Chargennummer) werden. Dies muss nicht an jedem einzelnen Gebinde erfolgen, aber soll ausreichend sein, um repräsentativ für die ganze Charge zu sein. Außerdem soll eine Prüfung der zu verwendenden Materialien vor Start der Arbeiten durchgeführt werden.

⁷⁶ Vgl. 21 CFR 210/211 (2001), S.91f

⁷⁷ Vgl. 21 CFR 210/211 (2001), S.93f

Fertigarzneimittelüberprüfung⁷⁸

Während der Endfertigungsarbeiten sollen die Verpackungen jeder Charge auf richtige Etikettierung geprüft werden.

Dazu soll eine repräsentative Anzahl der Packungen entnommen und auf korrekte Etikettierung geprüft werden.

Diese Überprüfungen sollen in den Herstellungsprotokollen dokumentiert werden.

Haltbarkeitsangaben⁷⁹

Durch Stabilitätsprüfungen werden Haltbarkeitsdaten für Arzneimittel bestimmt. Diese sollen eventuell mit der Lagerbedingung auf der Verpackung angegeben werden.

Werden Arzneimittel vor der Verabreichung rekonstituiert, so sollen Haltbarkeitsdaten vor und nach der Rekonstitution angegeben werden.

Wenn durch Stabilitätsstudien während einer klinischen Prüfung die Haltbarkeit sichergestellt wird, sind diese Muster von den Angaben ausgenommen.

⁷⁸ Vgl. 21 CFR 210/211 (2001), S.103

⁷⁹ Vgl. 21 CFR 210/211 (2001), S.103f

3.3.8 Teil H: Lagerung und Vertrieb

Lageranweisungen⁸⁰

Die Lagerung von Arzneimitteln soll schriftlich festgehalten werden und diese Anweisungen sollen folgendes beinhalten:

- Wie die Arzneimittel vor der Freigabe durch die Qualitätskontrolleinheit gelagert werden → Quarantäne
- Definition von angemessenen Lagerungsbedingungen hinsichtlich Temperatur, Feuchtigkeit und Licht, um die Qualität des Produktes nicht zu beeinflussen.

Vertriebsanweisungen⁸¹

Normalerweise sollen die ältesten freigegebenen Lagerbestände zuerst vertrieben werden. ("first in – first out") Zeitlich begrenzte Abweichungen werden toleriert. Es muss ein System vorhanden sein, um den Rückruf einer Charge zu ermöglichen, falls dies nötig sein sollte.

⁸⁰ Vgl. 21 CFR 210/211 (2001), S.109

⁸¹ Vgl. 21 CFR 210/211 (2001), S.109

3.3.9 Teil I: Laborkontrollen

Prüfvorschriften, Spezifikationen und Bemusterungspläne sollen vor Verwendung durch die Qualitätskontrollereinheit geprüft und genehmigt werden. Jede Abweichung von den Vorgaben soll dokumentiert und erklärt werden. Laborkontrollen sollen sicherstellen, dass alle Ausgangsstoffe und Fertigarzneimittel den Anforderungen entsprechen. Sie beinhalten folgendes:

- Nachweis der Übereinstimmung mit den Spezifikationen für Ausgangsstoffe, Zwischenprodukte und Arzneimittel (In diesen Spezifikationen sollen auch die entsprechenden Prüfverfahren vorgegeben sein.)
- Repräsentative Musternahme, um eventuell notwendige Wiederholungsprüfungen zu ermöglichen
- Kalibrierung der verwendeten Apparaturen

Prüfung und Freigabe für den Vertrieb ⁸²

Jede Charge soll vor der Freigabe entsprechenden Kontrollen (Identität, Stärke, etc.) unterzogen werden um sicherzustellen, dass das Arzneimittel den Fertigproduktspezifikationen entspricht. Wenn ein Arzneimittel frei von Mikroorganismen sein soll, muss dies entsprechend geprüft werden. Um den Qualitätskontrollkriterien zur Freigabe zu entsprechen, sollen Akzeptanzkriterien für die Probenahme und Prüfung erstellt werden, die dies ausreichend sicherstellen. Für die Prüfmethode soll auch die Empfindlichkeit und Genauigkeit festgelegt werden und durch eine Validierung der Methode soll eine Reproduzierbarkeit belegt werden. Nicht entsprechende Stoffe sollen nicht freigegeben werden. Eine Umarbeitung ist erlaubt, muss aber vor einer Freigabe den entsprechenden Anforderungen entsprechen.

⁸² Vgl. Good Practice Guide (2011), S.70f

Stabilitätsprüfung⁸³

Es soll ein Programm zur Prüfung der Stabilität vorliegen. Dies soll zu entsprechenden Lagerbedingungen und Haltbarkeitsdaten des Arzneimittels führen und folgendes beinhalten:

- Umfang und Prüfintervalle
- Lagerbedingungen
- Zu verwendende Prüfmethoden
- Prüfung im gleichen Packmittel in dem die Vermarktung stattfindet

Um angemessene Verfallsdaten zu generieren, soll eine ausreichende Anzahl von Chargen geprüft werden.

Beschleunigte Studien können zur Unterstützung von vorläufigen Verfallsdaten verwendet werden, wenn eine Stabilitätsprüfung über die ganze Dauer durchgeführt wird und so das vorläufige Ergebnis bestätigt werden kann.

⁸³ Vgl. Good Practice Guide (2011), S.71f

Spezielle Prüfungsanforderungen⁸⁴

Für als steril geltende Arzneimittel sollen entsprechende Laborprüfungen durchgeführt werden, um diese Anforderungen nachzuweisen.

Speziell bei Augensalben soll die Anwesenheit von Fremdpartikeln und rauen Substanzen geprüft werden.

Bei Arzneimitteln die eine freisetzende Darreichungsform haben, soll entsprechend die Freisetzungsgeschwindigkeit geprüft werden.

Rückstellmuster⁸⁵

Von jeder Charge eines Wirkstoffes soll ein repräsentatives Rückstellmuster gezogen werden, welches eine Doppelbestimmung aller notwendigen Prüfungen mit Ausnahme von mikrobiologischen Testungen ermöglicht.

Als Aufbewahrungsfrist für einen Wirkstoff gilt 1 Jahr nach Ablauf der Haltbarkeit der letzten Charge des Arzneimittels, das den Wirkstoff enthält. Bei Arzneimitteln die kein Ablaufdatum tragen müssen, soll das Rückstellmuster 3 Jahre nach Vertrieb der letzten Charge aufbewahrt werden.

Für Fertigarzneimittel gilt:

- Die Rückstellmuster sollen gleich gelagert werden wie das Produkt
- Die Rückstellmuster sollen im gleichen Packmittel gelagert werden
- Die Menge soll abgesehen von den mikrobiologischen Prüfungen für eine Doppelbestimmung ausreichen
- Ausgewählte Chargen eines Arzneimittels sollen einmal jährlich visuell auf Verderb untersucht werden
- Die Aufbewahrungszeiten entsprechen jenen des Wirkstoffes

⁸⁴ Vgl. Good Practice Guide (2011), S.72

⁸⁵ Vgl. Good Practice Guide (2011), S.72ff

3.3.10 Teil J: Aufzeichnungen und Berichte

Alle Aufzeichnungen über Produktionen, Kontrollen, Vertrieb, Ausgangsstoffe und Packmittel müssen bis 1 Jahr nach Ablauf der Haltbarkeit des Arzneimittels aufbewahrt werden. Für Produkte die kein Verfallsdatum tragen müssen gilt eine Aufbewahrungsfrist von 3 Jahren nach Vertrieb. Alle Aufzeichnungen sollen für Inspektionen sofort dort zugänglich sein, wo die entsprechenden Aktivitäten ausgeführt wurden.

Schriftliche Aufzeichnungen sollen mindestens einmal jährlich zur Bewertung des Qualitätsstandards herangezogen werden, um eventuell notwendige Änderungen erfassen zu können.

Aufzeichnungen über Reinigung und Verwendung der Ausrüstung⁸⁶

Es sollen Gerätelögbücher für die Ausrüstungen bestehen, in denen die jeweilige Verwendung, Reinigung und Instandhaltungsarbeiten eingetragen werden. Dies ist nicht nötig bei produktspezifischer Ausrüstung.

Jeder Eintrag wird mit Datum und Unterschrift bestätigt. Die Eintragungen sollen chronologisch erfolgen.

Aufzeichnungen über Ausgangsstoffe, Arzneimittelbehälter, Verschlüsse und Etikettiermaterial⁸⁷

Alle Aufzeichnungen über Prüfungen, die bei Wareneingang durchgeführt wurden, sollen aufbewahrt werden. Auch der daraus resultierende Verwendungszweck soll dokumentiert werden. Außerdem soll auch eine Bestandsführung und ein Verwendungsnachweis in den Aufzeichnungen enthalten sein, um nachverfolgen zu können wo die jeweilige Charge eingesetzt wurde. Es muss auch die weitere Verfügung von zurückgewiesenen Materialien festgehalten werden.

⁸⁶ Vgl. 21 CFR 210/211 (2001), S.133

⁸⁷ Vgl. 21 CFR 210/211 (2001), S.133f

Herstellungs- und Kontrollanweisungen (Master-Vorschriften) ⁸⁸

Um sicherzustellen, dass jeder Ansatz eines Arzneimittels den gleichen Herstellungsanweisungen folgt, sollen Master-Vorschriften erstellt werden. (4-Augen-Kontrolle notwendig) Diese sollen folgendes beinhalten:

- Name des Produktes, Stärke des Produktes
- Auflistung der einzusetzenden Rohstoffe mit Mengenangaben inkl. Toleranzen (Begründungen für Toleranzen und eventuelle Überdosierungen sind anzugeben)
- Berechnung der theoretischen Ausbeute
- Beschreibungen der Packmittel, Musteretikett

Herstellungsanweisungen und -protokolle ⁸⁹

Herstellungsanweisungen werden auf Basis der Master-Vorschriften erstellt und diese Übereinstimmung soll geprüft werden. Während der Produktion wird das Protokoll dann ausgefüllt und somit bestätigt, dass jeder Schritt ordnungsgemäß durchgeführt wurde. Es soll folgendes dokumentiert werden:

- Datumsangaben
- Benutzte Ausrüstung
- Identifikation der Ausgangsstoffe
- Eingesetzte Mengen
- Inprozesskontrollergebnisse
- Line clearance vor und nach der Verarbeitung
- Berechnung der Ausbeute im Vergleich zur Theorie
- Etikettenbilanzierung und Kontrolletikett
- Probenahmen
- Identifikation der ausführenden Personen
- Endergebnisse

⁸⁸ Vgl. 21 CFR 210/211 (2001), S.135ff

⁸⁹ Vgl. 21 CFR 210/211 (2001), S.139f

Überprüfung der Herstellungsprotokolle⁹⁰

Die Herstellungsprotokolle sollen durch die Qualitätskontrollereinheit geprüft werden, um zu bestätigen, dass alle Anweisungen eingehalten wurden, bevor eine Charge freigegeben wird.

Alle Abweichungen müssen gründlich untersucht werden. Eine Ausdehnung dieser Untersuchung auf weitere Chargen sollte durchgeführt werden, wenn ein Zusammenhang bestanden haben könnte.

Laboraufzeichnungen⁹¹

Laboraufzeichnungen über alle Prüfungen an einem Arzneimittel sollen folgendes beinhalten:

- Datum, Menge, Chargennummer
- Alle verwendeten Methoden inkl. deren Tauglichkeit für das Produkt
- Daten des jeweiligen Tests inkl. Graphiken, Spektren, etc.
- Notwendige Berechnungen
- Zusammenfassung der Ergebnisse und Vergleich mit den Anforderungen
- Unterschrift, Prüfdatum, Kontrolle durch 2. Person

Änderungen, welche an Methoden vorgenommen werden, sollen genau dokumentiert und begründet werden. Auch die Zuverlässigkeit der Methode ist erneut zu testen.

Auch über verwendete Reagenzien oder Referenzstandards, sowie über Kalibrierungen der Geräte sind Aufzeichnungen aufzubewahren.

⁹⁰ Vgl. 21 CFR 210/211 (2001), S.141f

⁹¹ Vgl. 21 CFR 210/211 (2001), S.143ff

Vertriebsaufzeichnungen⁹²

Vertriebsaufzeichnungen sollen den Namen des Produktes, sowie dessen Chargennummer und Stärke beinhalten. Außerdem soll das Versanddatum, die Versandmenge und auch der Empfänger mit Name und Adresse notiert werden.

Aufzeichnungen über Beanstandungen⁹³

Aufzeichnungen über Reklamationen sollen gesondert und 1 Jahr über das Verfallsdatum aufbewahrt werden, mindestens jedoch bis 1 Jahr nach der Reklamation. Diese Aufzeichnungen sollen beinhalten:

- Name, Chargennummer und Stärke des Arzneimittels
- Art der Beanstandung
- Name des Reklamierenden
- Antwort auf die Beanstandung
- Wenn es eine Untersuchung gegeben hat → alle Ergebnisse dazu
- Wenn es keine Untersuchung gegeben hat → Begründung, weshalb nicht

3.3.11 Teil K: Arzneimittelretouren und wiederverwertete Arzneimittel

Arzneimittelretouren⁹⁴

Diese sollen entsprechend gekennzeichnet und aufbewahrt werden. Sollten Zweifel an der Qualität des Arzneimittels bestehen, welche z.B. durch unsachgemäßen Transport hervorgerufen werden, soll das Arzneimittel vernichtet werden oder entsprechenden Prüfungen unterzogen werden, welche den Beweis liefern, dass die geforderte Qualität noch erhalten ist.

⁹² Vgl. 21 CFR 210/211 (2001), S.149

⁹³ Vgl. 21 CFR 210/211 (2001), S.149f

⁹⁴ Vgl. Good Practice Guide (2011), S.85

Sollten durch den Grund der Rückgabe auch vorangegangene oder nachfolgende Chargen betroffen sein, sollten auch bei diesen entsprechende Nachforschungen betrieben werden.

Wiederverwertung von Arzneimitteln ⁹⁵

Durch Naturkatastrophen oder Unfälle kann es dazu kommen, dass Ausgangsstoffe, sowie fertige Arzneimittel nicht den entsprechenden Bedingungen ausgesetzt waren. Dies kann z.B. extreme Temperaturen, Rauch, radioaktive Strahlung oder Feuer beinhalten. Es kann durch eine Inspektion der betroffenen Gebäude festgestellt werden, ob Arzneimittel und deren Verpackung einer unsachgemäßen Bedingung ausgesetzt waren.

Die Wiederverwertung von diesen Arzneimitteln ist nur dann zulässig, wenn durch Prüfungen im Labor zweifelsfrei bewiesen werden kann, dass das Arzneimittel den geforderten Spezifikationen entspricht.

⁹⁵ Vgl. Good Practice Guide (2011), S.85f

4. Unterschiede zwischen Europa und Amerika

4.1 Allgemeine Unterschiede GMP und cGMP

Der erste allgemeine Unterschied zwischen den Richtlinien von Europa und Amerika ist, dass die cGMP Regeln ständig aktualisiert werden. Im Gegensatz zu Europa findet eine jährliche Überarbeitung statt. Das kleine "c" steht in diesem Fall für "current" (aktuell).

Außerdem fällt die cGMP in den Part 21 des CFR und somit in die Zuständigkeit der FDA. Im Unterschied zu Europa hat so die nationale Gesundheitsbehörde neben der Bewilligung von Zulassungsanträgen neuer Arzneimittel auch die Verantwortung zur Erstellung, Aktualisierung und Überwachung der cGMP Regeln.⁹⁶

Weiters haben die cGMP Regeln aus dem CFR Gesetzescharakter, d.h. sie sind bindend und müssen beachtet werden und sind teilweise genauer formuliert als die europäischen Richtlinien, welche mehr Spielraum in ihrer Umsetzung zulassen.⁹⁷ Vielfach ist die FDA der Initiator für Erweiterungen, Verschärfungen oder Präzisierungen der GMP Anforderungen und diese Neuerungen werden zumeist auch in die GMP Regelwerke außerhalb der USA eingebunden. Daher ist die Berücksichtigung der cGMP Regeln auch für Europa von Bedeutung.⁹⁸ Der US-Pharmamarkt ist der größte der Welt. Arzneimittelhersteller, die ihre Produkte in den USA vertreiben wollen, benötigen dafür eine Zulassung von der FDA. Um diese Hürde schnell und sicher nehmen zu können, ist es von essentieller Bedeutung für Pharmaunternehmen, die aktuellen Trends im FDA-Regelwerk laufend zu verfolgen.

⁹⁶ Vgl. Fischer, D. / Breitenbach, J. (2010), S.153

⁹⁷ Vgl. Fischer, D. / Breitenbach, J. (2010), S.152

⁹⁸ Vgl. Schneppe, T. / Müller, R. (2003), S.16

Die Inspektionsdurchführung in den USA ist auch eine komplett andere als in Europa, da sie einen großen Stellenwert darstellen. Dies ist daraus ersichtlich, dass ein Drittel der Beschäftigten der Behörde als Inspektoren tätig sind, welche über ein großes Repertoire an Rechtsbefugnissen (bis zur Schließung des Betriebes) verfügen.⁹⁹

Außerdem erfolgen in den USA die Inspektionen überraschend – hingegen in Europa werden diese einige Wochen zuvor angekündigt. Für FDA-Inspektionen außerhalb von den USA werden diese im Normalfall aber auch 4 Wochen vorher angekündigt.

Der FDA-Standpunkt basiert auf der strikten Überprüfung der Übereinstimmung mit den internen und externen Anforderungen zusammen mit Sanktionen. Der europäische Standpunkt hingegen basiert auf Vertrauen und Kooperation.¹⁰⁰ In den USA sind die Inspektionen auch stärker am Papier orientiert und die Inspektoren verbleiben oft zeitlich länger im Unternehmen. Inspektionsberichte der FDA werden im Gegensatz zu Europa öffentlich gemacht.

⁹⁹ Vgl. Fischer, D. / Breitenbach, J. (2010), S.153

¹⁰⁰ Vgl. Prinz, H. (2004), S.13

Für Europa wie auch für die USA gilt, dass Beobachtungen die während GMP-Inspektionen gemacht werden, zumeist in folgende Klassen eingeteilt werden:¹⁰¹

Klasse	Definition
Kritisch	Beobachtungen von Mängeln, die direkte negative Qualitätseinflüsse auf das Produkt haben bzw. bei Nichtkorrektur (schwerwiegende) Konsequenzen nach sich ziehen.
Major	Beobachtung von Mängeln bei der Befolgung von anerkannten (GMP) Standards, z. B. EU-GMP-Leitfaden, 21 CFR 210/211, aber auch von hausinternen Vorgaben, z. B. SOPs, Arbeitsanweisungen
Minor	Unkritische Beobachtungen, die oft nur der „gängigen Praxis“ widersprechen
Empfehlung	„nice to have“

Abbildung 3 Definition von GMP-Abweichungen

Quelle: in Anlehnung an Pfeiffer, M. (2004), S.95

Eine Definition, welcher Mangel in welche Klasse einzuteilen ist, gibt es nicht. Dies liegt in der Entscheidung des Auditors.

¹⁰¹ Vgl. Pfeiffer, M. (2004), S.95

4.2 Spezielle Unterschiede von GMP zu cGMP

Personal:

Beide Richtlinien sind sich einig, dass das Personal in ausreichender Anzahl mit der entsprechenden Qualifikation zur Verfügung stehen muss. Außerdem müssen Krankheiten und Wunden gemeldet werden und der Mitarbeiter darf die Qualität des Produktes nicht gefährden. Im EU-GMP Leitfaden wird zusätzlich genauer auf das Thema Personalhygiene eingegangen. Wo der cGMP Leitfaden nur hygienisches Verhalten des Personals voraussetzt, gibt der EU-GMP Leitfaden auch an worum es dabei geht, nämlich die Schutzkleidung entsprechend zu tragen um sich selbst sowie das Produkt zu schützen, nicht in den Herstellungsbereichen zu Trinken und zu Essen oder private Gegenstände zu lagern. Zusätzlich ist aber im cGMP Leitfaden noch der Berater beschrieben, welcher die entsprechende Qualifikation für seine Tätigkeit mitbringen soll. Darauf wird bei EU-GMP nicht eingegangen.

Gebäude:

Der cGMP Leitfaden gibt ausschließlich allgemeine Anforderungen an Gebäude vor, wie z.B. die Auslegung des Gebäudes auf den Materialfluss anzupassen. Wichtig ist vor allem Verwechslungen und Verunreinigungen zu vermeiden, daher wird vor allem auf die Lagerbereiche ein großer Wert gelegt, dass es zu keinen Irrtümern zwischen einsetzbarem und noch nicht einsetzbarem Material kommt. Der EU-GMP Leitfaden hingegen gibt zusätzlich für jeden einzelnen Bereich an, wie wichtig auch die Instandhaltung der Räumlichkeiten ist. So ist darauf zu achten, dass notwendige Wartungsarbeiten gut durchführbar sind und die Reinigung nicht durch bauliche Gegebenheiten erschwert wird.

Im speziellen wird im cGMP Leitfaden auf Rohrleitungen eingegangen, da deren Ausstattung zur Vermeidung von Verunreinigungen dienen soll. Außerdem soll vermieden werden, dass durch Abwasser und Abfall eine Umweltbeeinträchtigung auftritt.

Hingegen wird im EU-GMP Leitfaden noch extra erwähnt, dass den unbefugten Personen der Zutritt nicht ermöglicht werden soll. Außerdem soll die Einwaage wegen der Staubbildung in extra Bereichen stattfinden, um eine Kontamination zu verhindern. Zusätzlich wird auch die angemessene Beleuchtung vor allem bei visuellen Kontrollen erwähnt.

Einigkeit besteht hingegen wieder beim Schutz vor Schädlingsbefall, Schutz vor äußeren Einflüssen, der Lage, sowie der Trennung von hochaktiven Substanzen vom Rest der Produktion. Außerdem wird in beiden Leitfäden erwähnt, wie wichtig der Schutz vor Verwechslungen ist.

Ausrüstung:

Im Vergleich zu Gebäuden wird bei cGMP genauer auf die Instandhaltung und Reinigung der Ausrüstung eingegangen. Sowohl bei cGMP als auch bei EU-GMP wird auf die genaue Dokumentation für die Reinigung hingewiesen.

Der cGMP Leitfaden weist zusätzlich auf Betriebsstoffe hin, die nicht mit dem Produkt in Berührung kommen sollen. Weiters wird auf den Einsatz von Filtern und einer automatischen Ausrüstung eingegangen. Im EU-GMP Leitfaden wird hingegen zusätzlich nur der Umgang mit Messinstrumenten erwähnt.

Dokumentation:

Generell decken sich die Vorgaben von cGMP und EU-GMP hinsichtlich der Dokumentation, aber bei cGMP werden konkrete Fristen zur Aufbewahrung vorgegeben und es soll eine jährliche Überprüfung der Aufzeichnungen stattfinden.

Produktion:

Im EU-GMP Leitfaden ist das gesamte Kapitel Produktion unter einem Punkt zusammengefasst. Es beinhaltet sowohl die Ausgangsstoffe, wie auch die Verpackungsvorgänge am Ende einer Produktion. Bei cGMP hingegen erstreckt es sich über 3 extra Teile. (Kontrolle der Ausgangsstoffe, Produktion und Prozesskontrollen, Verpackungs- und Etikettierkontrollen) Dadurch sind die Beschreibungen etwas genauer formuliert und der Spielraum der Interpretationen wird verringert.

Einigkeit herrscht darüber, dass es schriftliche Anweisungen für die Produktion von Arzneimitteln geben muss. Bei cGMP wird hierbei noch die Einbindung der Qualitätskontrolle erwähnt. Auf das 4-Augen-Prinzip bei kritischen Schritten wie z.B. der Einwaage wird in beiden Richtlinien hingewiesen. Nur dass hierbei von cGMP auch auf die automatisierten Systeme verwiesen wird, an denen dann nur eine Person die Kontrolle durchführen muss.

Der EU-GMP Leitfaden gibt noch zusätzlich Richtlinien für die Vermeidung von Kreuzkontaminationen und die Validierung von Prozessen an.

Der cGMP Leitfaden stellt hingegen noch Anforderungen an die Kennzeichnung der Ausrüstung, die Zeitbegrenzung bei der Herstellung, schriftliche Anweisungen für Inprozesskontrollen und geht extra auf die Kontrolle der mikrobiologischen Aspekte ein.

Bei den Verpackungsvorgängen beschreiben die Richtlinien wieder ein ähnliches Bild, d.h. sie geben vor, dass die Verpackungsvorgänge unterschiedlicher Produkte getrennt voneinander stattfinden sollten zur Vermeidung von Untermischungen und weisen auf die sogenannte "Line clearance" hin. Des Weiteren erwähnen beide das Risiko bei der Etikettierung und geben der Überprüfung hiervon einen hohen Stellenwert. Im cGMP Leitfaden wird aber noch zusätzlich die Angabe von Haltbarkeitsangaben berücksichtigt.

Die cGMP Richtlinien befassen sich in einem eigenen Teil nur mit den Ausgangsstoffen. In diesem werden unter anderem auch konkrete Richtlinien zur Probenziehung vorgegeben und auch wie die Prüfung dieser Muster aussehen soll. Weiters werden zusätzlich mehr Anforderungen an die Packmittel gestellt.

Auch im EU-GMP Leitfaden sind die Ausgangsstoffe erwähnt, allerdings wird nur beschrieben was bei der Anlieferung kontrolliert werden soll, und dass eine Musterziehung an jeder Charge durchzuführen ist. Dies wird durch die cGMP Richtlinien weitaus genauer abgedeckt.

Bei beiden Regelwerken ist es wichtig, dass zurückgewiesene Ausgangsstoffe auf keinen Fall ohne genaue Prüfung zum Einsatz kommen und diese eine ausreichende Kennzeichnung erhalten.

Arzneimittelretouren und Wiederverwertung:

Es herrscht Einigkeit bei der entsprechenden Kennzeichnung und Aufbewahrung. Außerdem soll bei Unsicherheit über die Bedingungen während dem Verkauf und dem Transport gleich verfahren werden. Der einzige Unterschied hierbei ist, dass der cGMP Leitfaden zusätzlich angibt, dass auch vorangegangene und nachfolgende Chargen bei Verdacht untersucht werden sollen. Eine Wiederverwertung ist in beiden Fällen nur durch zweifelsfreie Ergebnisse erlaubt, welche durch Prüfungen im Labor bewiesen wurden.

Der EU-GMP Leitfaden gibt auch noch Anforderungen zu Selbstinspektionen vor, welche dazu dienen sollen die Einhaltung der Guten Herstellungspraxis zu stärken. Diese werden im cGMP Leitfaden nicht abgebildet.

cGMP stellt im CFR 210/211 auch keine Anforderungen an den Umgang mit der Herstellung im Lohnauftrag – hingegen werden im EU-GMP Leitfaden genaue Anforderungen an den Auftraggeber und den Auftragnehmer gestellt.

5. GMP in der Praxis

5.1 GMP bei Fresenius Kabi Graz

Beispiele zur Umsetzung der GMP-Anforderungen:

Für jeden Arbeitsschritt gibt es genaue schriftliche Arbeitsanweisungen (SOPs, Standard Operating Procedures). Arbeitsvorschriften sind gelenkte Dokumente, die genaue Beschreibungen zur Umsetzung von Prozessen, Systemen und organisatorischen Abläufen sowie für die Durchführung gewisser Arbeitsgänge enthalten.

SOPs und auch andere versionsgeführte Qualitätsdokumente werden bei FKA mit Unterstützung eines elektronischen Dokumentenmanagementsystems erstellt und verwaltet.

Dieses System ist ein computergestütztes SOP-System, welches die Erstellung, Korrekturlesung, Genehmigung und Inkraftsetzung sowie die Verteilung (Kenntnisnahme und Schulung), Archivierung und den Ausdruck von gültigen Kopien von SOPs und anderen gelenkten Qualitätsdokumenten bei Fresenius Kabi Austria unterstützt. Durch periodische Überprüfungen auf Gültigkeit der SOPs, welche auch durch das System nach vordefinierten Intervallen angestoßen werden, ist gewährleistet, dass diese aktuell gehalten werden.

Personal:

Für die Ausführung der Aufgaben wird Personal in ausreichender Zahl und mit der erforderlichen Qualifikation und praktischen Erfahrung eingesetzt.

Neben der theoretischen und praktischen Grundunterweisung werden neu eingestellte Personen den ihnen jeweils zugewiesenen Aufgaben entsprechend geschult. Um das Wissen der Mitarbeiter auf dem neuesten Stand zu halten, werden jährliche Schulungen zu den Themen GMP, Hygiene und Verhalten im Reinraum durchgeführt. Diese werden für alle Mitarbeiter

durchgeführt, welche die Qualität des Produktes beeinflussen. Hierzu zählen nicht nur die Mitarbeiter, welche an der Herstellung eines Arzneimittels direkt beteiligt sind, sondern auch Wartungs- und Reinigungspersonal. Die Schulungen werden von der Qualitätssicherung durchgeführt und die Aufzeichnungen über den Erfolg der Unterweisungen aufbewahrt.

Räumlichkeiten und Ausrüstung:

Räumlichkeiten und Ausrüstung werden so angeordnet, ausgelegt, ausgeführt und instand gehalten, dass sie sich für die vorgesehenen Arbeitsgänge eignen.

Sie sind so gestaltet, dass das Risiko von Fehlern minimal und eine gründliche Reinigung und Wartung möglich ist, um Kreuzkontamination, Staub- oder Schmutzansammlungen und ganz allgemein jeden die Qualität des Produktes beeinträchtigenden Effekt zu vermeiden.

Die Räumlichkeiten sowie die Ausrüstung sind qualifiziert, d.h. sie werden vor ihrem Einsatz zur Produktion vorgegebenen Tests unterzogen, die beweisen, dass der Raum den Anforderungen entspricht, bzw. die Anlage optimal arbeitet.

Die Arbeitsumgebung wird unter Berücksichtigung der Produktanforderungen gestaltet und stellt sicher, dass Einflüsse durch Räumlichkeiten und Ausrüstung, sowie durch Personen die Produktqualität nicht beeinträchtigen.

GMP Zonen

Die Produktionsräume werden je nach Funktion, baulicher Ausrichtung und Art der Belüftung in verschiedene Raumklassen unterteilt:

nicht definierte Zone (n.d.)

Zur nicht definierten Zone zählen Räume wie die Eingangshalle, Küche, Büros, mechanische Werkstätte, usw.

kontrollierte Zone

Zur kontrollierten Zone zählen Räume wie Konfektionierung, Etikettenlager, Kühllager, Wareneingang, Flaschenlager usw.

GMP Zone D'

Zur Zone D' zählen z.B. die Räume mit Waschmaschine und Sterilisation und die Aufgabe der Fertigspritzen. Der Unterschied zur Zone D (ohne Strich) ist nur, dass andere Kleidung getragen wird. In Zone D' sind weißer Reinraummantel, Haube und Überschuhe verpflichtend. Die Hände werden vor dem Betreten der Räumlichkeiten gewaschen und desinfiziert.

Alle geforderten Parameter wie Luftreinheit, Partikelzahl, Differenzdruck sind ident mit den Parametern der Zone D.

GMP Zone D

Die Zone D umfasst Räume, in denen keine Bearbeitung an offenen Produkten stattfindet (Autoklavierung, Sichtung, Zwischenlager, usw.). Die Räume stehen im Überdruck gegenüber der kontrollierten Zone.

GMP Zone C

Zur Zone C zählen Räume, in denen offene Rohstoffe/Produkte bearbeitet werden (Ansatzräume, Abfüllräume).

Diese Räume stehen im Überdruck gegenüber der Zone D, wobei die Luftzufuhr durch einen Filter gereinigt erfolgt.

Kritische Bereiche der GMP Zone C wie der direkte Abfüllbereich oder die Einwaage sind zusätzlich durch eine Laminar Flow (LF)-Einheit geschützt.

GMP Zone B

Zur Zone B zählen Räume wie z.B. aseptische Abfüllräume.

GMP Zone A

Alle Bereiche unter Laminar Flow werden als Zone A geführt.

Für jeden Bereich gilt auch eine spezielle Kleidungs Vorschrift, um eine Kontamination durch Personen zu vermeiden.

In einem eigenen Hygienekonzept, durch welches das Kontaminationsrisiko durch Mikroorganismen oder Fremdstoffe möglichst gering gehalten werden

soll, werden diese Ankleidungsvorschriften für den jeweiligen Bereich festgehalten, sowie das Umkleidungsprozedere beschrieben. Auch gibt das Hygieneprogramm die Reinigung und Desinfektion, sowie deren Intervalle und zu verwendende Mittel in den jeweiligen Räumen vor.

Jeder Mitarbeiter ist für ein hygienisches Verhalten in den Räumen verantwortlich.

Produktrealisierung:

Jeder Herstellschritt wird in den jeweiligen Herstellvorschriften beschrieben.

Für die Prozesse wird in Validierungen der Beweis geführt, dass diese Prozesse innerhalb bestimmter Parameter auf effektive und reproduzierbare Art ein Produkt hervorbringen, das im Voraus festgelegte Spezifikationen und Qualitätsattribute erfüllt.

Bei Änderungen von Prozessen, Tätigkeiten oder Einsatzstoffen werden die Beurteilungen erneut durchgeführt, um festzustellen, welche Einflüsse die Änderungen auf Mitarbeiter, auf die Umwelt und auf die Arbeitsumgebung nehmen. Dabei wird außerdem beurteilt, ob eine erneute Qualifizierung oder Validierung notwendig ist.

In einem Change Control Prozess wird sichergestellt, dass bei Änderungen am Prozess eine ggf. erforderliche Revalidierung die weiterhin aufrechte Validität dieses Prozesses bestätigt.

Inprozess- und Endkontrollen:

Es werden alle Produkte, sowohl im Prozess als auch nach Fertigstellung, einer Prüfung auf Einhaltung der festgelegten Spezifikationen und Qualitätsattribute unterzogen.

Die Art und der Umfang dieser Prüfungen ist für alle Produkte in Prüfspezifikationen mit darin vorgegebenen Prüfmethoden festgelegt.

In den einzelnen Laborbereichen, welche getrennt von der Produktion sind, stehen qualifizierte Geräte für die Prüfungen zur Verfügung. Es wurde dadurch der Nachweis erbracht, dass diese ordnungsgemäß arbeiten und zuverlässige

Ergebnisse liefern. Außerdem werden die angewendeten Messmethoden hinsichtlich ihrer Eignung validiert.

Sämtliche Ergebnisse von Prüfungen werden mittels eines Labor-Information-Management-Systems (LIMS) aufgezeichnet. Es erfolgt eine 4-Augen-Kontrolle der Messergebnisse.

Wartung und Instandhaltung:

Die Wartung und Instandhaltung für alle Räume, Anlagen und Ausrüstungen in Herstellung und Qualitätskontrolle ist geregelt und wird entsprechend den Vorgaben durchgeführt.

Die routinemäßigen und vorbeugenden Wartungen minimieren das Risiko von Störfällen und Stillständen.

Lager:

Die Lagerung von Ausgangsmaterialien, Endprodukten vor dem Versand oder Fertigungsteilen erfolgt ausschließlich an geschützten Lagerorten.

- *Lagerung von Ausgangsmaterialien und Endprodukten*

Die Räumlichkeiten zur Lagerung von Ausgangsmaterialien und Endprodukten sind so angeordnet, ausgelegt, instand gehalten und in einem geeigneten Temperaturbereich der sicherstellt, dass sie sich für die vorgesehene Lagerung eignen und eine gründliche Reinigung und Wartung möglich ist, um Kreuzkontamination, Staub- oder Schmutzansammlungen und ganz allgemein jeden die Qualität des Produktes beeinträchtigenden Effekt zu vermeiden.

- *Lagerung von gefährlichen Arbeitsstoffen*

Für gefährliche Arbeitsstoffe sind Lagerbereiche definiert. Eine regelmäßige Prüfung der Lagerung von gefährlichen Arbeitsstoffen wird durchgeführt und dokumentiert.

Rückverfolgbarkeit:

Jedes Ausgangsmaterial, Zwischenprodukt und Endprodukt ist eindeutig nach einem festgelegten Nummernsystem gekennzeichnet.

Mittels dieser Kennzeichnung ist die Rückverfolgbarkeit von Produkten (inklusive der verwendeten Ausgangsmaterialien) jederzeit gegeben.

Abweichungsprozedere:

Das Unternehmen hat ein Verfahren zur Behandlung von fehlerhaften Produkten etabliert. Dieses als Abweichungsmeldesystem bezeichnete Verfahren regelt, neben der Behandlung von Abweichungen im Fertigungsprozess, die Identifizierung, Dokumentation, Beurteilung und Weiterbehandlung von fehlerhaften Produkten, sowie die Bewertung der Wirksamkeit von gesetzten Korrektur-, Vorbeugungs- und Verbesserungsmaßnahmen.

Alle Abweichungen, die die Produktqualität beeinflussen oder beeinflussen können, werden systematisch erfasst und bewertet. Auch Abweichungen vom Normalzustand werden als Abweichung behandelt, wenn eine mögliche Beeinflussung der Qualität des Produktes zu erwarten ist, obwohl keine formale Vorgabe oder Spezifikation verletzt wurde.

Jede Abweichung muss begründet werden, sowie die Stellungnahme des Verantwortlichen beinhalten. Erst anschließend wird beurteilt, ob die vorliegende Abweichung ein Risiko für die Produktqualität darstellt. Zusätzlich können auch Maßnahmen (CAPA, Corrective Actions und Preventive Actions), z.B. erneute Schulung von Mitarbeitern, ergriffen werden, um den Fehler in Zukunft zu vermeiden. Diese Maßnahmen werden auch von diesem System in ihrer Umsetzung überwacht.

Um sicherzustellen, dass fehlerhafte Produkte nicht versehentlich benutzt werden, erfolgt eine Änderung des Produktstatus im EDV-gestützten Warenwirtschaftssystem und darüber hinaus eine deutlich sichtbare Kennzeichnung.

Wareneingang:

Jedes angelieferte Material wird durch ein festgelegtes Nummernsystem gekennzeichnet. Es erfolgen ein Probenzug und die anschließende Analyse. Erst nachdem sichergestellt wurde, dass das Material den Anforderungen entspricht, wird es für den Einsatz freigegeben. Über das Warenwirtschaftssystem ist eine Übersicht aller Materialien und deren Status ersichtlich.

Dieses Warenwirtschaftssystem lässt es nicht zu, dass Materialien zum Einsatz kommen, die noch nicht freigegeben sind. So können z.B. Rohstoffe nicht für die Einwaage angefordert werden, wenn diese das Prüfungsprozedere mit der anschließenden Freigabe noch nicht positiv abgeschlossen haben.

Selbstinspektionen:

Zusätzlich zu den Audits durch Kunden und Behörden, werden regelmäßig Selbstinspektionen durchgeführt, um die Einhaltung der GMP Richtlinien zu überwachen. Hierzu werden die relevanten Bereiche mindestens einmal jährlich einer Kontrolle unterzogen. Dabei wird, nach einem im Vorfeld festgelegten Auditplan, die Übereinstimmung der Bereiche mit den Systemen des Qualitätsmanagements festgestellt. Es können auch Produktaudits oder Prozessaudits durchgeführt werden, an denen dann mehrere Bereiche beteiligt sind.

Zu den im Vorfeld angekündigten Audits werden auch regelmäßig GMP-Rundgänge durchgeführt, welche ungeplant die Einhaltung der vorgegebenen Qualitätssicherungssysteme und Arbeitsweisen beurteilen sollen.

Für jedes Audit oder einen GMP-Rundgang wird ein Bericht mit den festgestellten Mängeln erstellt und unter den Verantwortlichen verteilt. Die Beseitigung der Mängel wird überprüft.

6. Fazit

Die Umsetzung der GMP Richtlinien muss jedes Unternehmen für sich selbst festlegen, da sie immer einen gewissen Spielraum ermöglichen. Trotzdem sind die Vorgaben in der pharmazeutischen Industrie verpflichtend und werden streng von den Behörden überwacht. Die Verantwortung trägt allein der pharmazeutische Unternehmer. Daher muss jedes Unternehmen für sich selbst Aufwand und Nutzen gegeneinander abwägen.

Dadurch, dass es GMP nicht nur in einem Regelwerk gibt und auch die Basisdokumente noch durch weitere Anhänge oder zusätzliche Paragraphen ergänzt werden, ist es für die Unternehmen schwierig alle Regelwerke zu kennen und nach ihnen zu handeln. Daher wurden von der ICH, der International Conference on Harmonisation, schon viele Dokumente zur Vereinheitlichung der Richtlinien veröffentlicht. Daran sind einerseits die unterschiedlichen Behörden beteiligt, wie auch Verbände der Pharmahersteller.¹⁰²

Vorwiegend wurde der theoretische Teil der EU-GMP und cGMP Richtlinien behandelt. Bei Betrachtung der praxisbezogenen Umsetzung bei Fresenius Kabi kann festgestellt werden, dass die Umsetzung durchaus beiden Leitfäden gerecht wird. Fresenius Kabi bezieht sich größtenteils auf die EU-GMP Richtlinien, muss aber bei der Lohnfertigung für den amerikanischen Markt durchaus auch die cGMP Vorgaben berücksichtigen.

Jedes Unternehmen, welches für den europäischen wie auch den amerikanischen Markt Arzneimittel produziert, muss immer mit beiden Richtlinien vertraut sein. Daher ist es wichtig, dass immer die aktuellen Auflagen beider Richtlinien vorhanden sind und bei der Produktion umgesetzt werden.

¹⁰² Vgl. Schmidt, O. (2006), S.4-5

Zusammenfassend gesehen unterscheiden sich die beiden Richtlinien im Großen und Ganzen nur minimal. Allerdings werden die Schwerpunkte zum Teil anders gelegt und geben somit unterschiedliche Interpretationsmöglichkeiten vor.

Abschließend ist zu erwähnen, dass beide Richtlinien für Pharma-Unternehmen einen großen Stellenwert im täglichen Arbeitsleben haben, da für jedes Arzneimittel eine große Qualität vorausgesetzt wird.

Das Ziel ist immer, dass der Verbraucher nicht gefährdet wird, daher lautet das Motto von Fresenius Kabi „Caring for life“.

LITERATURVERZEICHNIS

[1] Arzneimittelbetriebsverordnung Österreich, URL:

<http://www.jusline.at/3. Gute Herstellungspraxis Gute Vertriebspraxis und Import AMBO2009.html>, 2012

[2] Arzneimittelgesetz Österreich, URL:

<http://www.jusline.at/index.php?cpid=ba688068a8c8a95352ed951ddb88783e&lawid=221&paid=63&mvpa=106>, 2012

[3] Auterhoff, Gert: EG-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel und Wirkstoffe, 8.Auflage, Editio Cantor Verlag, 2007, ISBN 978-3-87193-359-7

[4] Bamfield, Peter: Research and Development in the Chemical and Pharmaceutical Industry, 3.Auflage, WILEY-VCH Verlag GmbH, 2006, ISBN 978-3-527-31775-2

[5] Concept Heidelberg, URL: http://www.concept-heidelberg.de/chd_gmpregularien.html, 2012

[6] Concept Heidelberg, URL: http://www.concept-Heidelberg.de/elements/GMP_Entwicklung, 2012

[7] Fischer, Dagmar / Breitenbach, Jörg (Hrsg): Die Pharmaindustrie – Einblick - Durchblick - Perspektiven, 3.Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg 2010, ISBN 978-3-8274-2129-6

[8] Fresenius Kabi weltweit, URL: <http://www.fresenius-kabi.com/4646.htm>, 2012

[9] Fresenius Kabi Österreich, URL: <http://fresenius-kabi.at/de/13249.htm>, 2012

[10] Fresenius Kabi Graz, URL: <http://fresenius-kabi.at/de/13053.htm>, 2012

- [11] Gengenbach, Ralf J.:** GMP – Qualifizierung und Validierung von Wirkstoffanlagen, Ein Leitfaden für die Praxis, 1.Auflage, WILEY-VCH Verlag GmbH, 2008, ISBN 978-3-527-30794-4
- [12] GMP Gesetze der USA:** 21 CFR 210/211 cGMP for Finished Pharmaceuticals / 21 CFR11 Electronic Records, Electronic Signature, 6.Auflage, Maas & Peither GMP Verlag, 2001, ISBN 3-934971-00-8
- [13] Good Practice Guide:** FDA cGMP, EU GMP and ISO 9001 Matrices for a Pharmaceutical Quality System – A GMP Roadmap, 9.Auflage, European Compliance Academy, 2011
- [14] Hochheimer, Norbert:** Das kleine QM-Lexikon - 999 Begriffe des Qualitätsmanagements aus GLP, GCP, GMP und ISO 9000, 1.Auflage, WILEY-VCH Verlag GmbH, 2002, ISBN 3-527-30621-8
- [15] Pfeiffer, Michael:** GMP-Selbstinspektionen als Vorbereitungs-Tool auf Kunden- und Behörden-Audits, in: GMP-Inspektionen und -Audits, 1.Auflage, Editio Cantor Verlag, 2004, ISBN 3-87193-299-X
- [16] Prinz, Heinrich:** Inspektionen und Auditierungen in der Pharmaindustrie, in: GMP-Inspektionen und -Audits, 1.Auflage, Editio Cantor Verlag, 2004, ISBN 3-87193-299-X
- [17] Schmidt, Oliver:** GMP-Harmonisierung ist notwendig – und sie kommt voran!, in: GMP Journal, Ausgabe I, Oktober 2006, Concept Heidelberg (Hrsg)
- [18] Schneppe, Thomas / Müller, Rainer H.:** Qualitätsmanagement und Validierung in der pharmazeutischen Industrie, 2.Auflage, Editio Cantor Verlag, 2003, ISBN 3-87193-269-8

Eidesstattliche Erklärung

Ich, Christiane Aichholzer, erkläre, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und nur unter Verwendung der angegebenen Literatur und Hilfsmittel angefertigt habe.

Ort, Datum

Unterschrift